

Aus dem Physiologischen Institut der
Ludwig–Maximilians-Universität München
Lehrstuhl Physiologische Genomik

Vorstand: Frau Professorin Dr. Magdalena Götz

Vergleich elektromyografischer Aktivität während
Ganzkörperstimulation bei zerebellär erkrankten
Patienten und gesunden Probanden.

Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin an der Medizinischen
Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

Christian Herzog

aus Leipzig

2015

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Florian Kolb

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Klaus Jahn

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Priv. Doz. Dr. Dieter Kutz

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 08.10.2015

Eidesstattliche Versicherung

Herzog, Christian

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema **Vergleich elektromyografischer Aktivität während Ganzkörper-stimulation bei zerebellär erkrankten Patienten und gesunden Probanden** selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe. Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, den _____

Christian Herzog

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
1.1. Ätiologie der zerebellären Ataxie	1
1.2. Symptome der zerebellären Ataxie	1
1.3. Diagnostik und Bewertung der zerebellären Ataxie	2
1.4. Therapie der zerebellären Ataxie	2
1.5. Fragestellung	3
2 Material und Methoden	4
2.1. Probanden	4
2.2. Versuchsaufbau	6
2.2.1. Paradigma	6
2.2.2. Apparativer Aufbau	6
2.2.3. Stimulus	8
2.2.4. Datenerfassung	8
2.3. Versuchsablauf	10
2.4. Datenverarbeitung und Statistik	11
3 Ergebnisse	14
3.1. Rohdaten und EMG-Kurven	14
3.2. Kreuzkorrelationen nach Kendall	17
3.3. Histogramme und Punktwolken	21
3.4. Signifikanztestung / t-Test	24

4 Diskussion	27
4.1. Aufgaben des Kleinhirns	27
4.2. Therapieansätze zerebellärer Erkrankungen	29
4.3. Experimenteller Ansatz zur Rehabilitation zerebellär erkrankter Patienten	31
4.4. Methodenkritik und Erörterung der Ergebnisse	32
 5. Zusammenfassung	 35
 6. Summary	 36
 7. Literaturverzeichnis	 37
 Danksagung	 41

1. Einleitung

Das Kleinhirn spielt mit seinen Aufgaben der Koordination von Bewegungen, der Mitgestaltung von motorischen Lernvorgängen in jeder Bewegung in unserem täglichen Alltag eine zentrale Rolle. Es sorgt für eine qualitativ hochwertige, präzise Ausführung von Bewegungen, welche bei Kleinhirnerkrankungen abhängig vom Ort und Art der Schädigung ungeordnet, also ataktisch ablaufen kann.

1.1. Ätiologie der zerebellären Ataxie

Die zerebelläre Ataxie wird zum einen durch Durchblutungsstörungen, wie sie z. B. durch den Apoplex der arteria posterior inferior cerebelli oder traumatische Hämorrhagien entstehen können, verursacht. Eine andere Ursache sind die autoimmun entzündlichen Erkrankungen wie die Multiple Sklerose, viral entzündliche Erkrankungen wie die Herpes Zoster-Zerebellitis oder degenerative Erkrankungen wie die genetisch bedingten Ataxien. Ebenso können Vergiftungen mit Schwermetallen oder -häufiger- Alkohol eine Ursache sein. Zuletzt sind auch neoplastische Ursachen wie Kleinhirnmetastasen oder pilozystische Astrozytome zu nennen.

1.2. Symptome der zerebellären Ataxie

Die zerebelläre Ataxie ist Ausdruck einer gestörten Koordination von Mehrgelenksbewegungen, die auf einer fehlerhaften Zeitabstimmung und Kontrolle der Kräfte oder Drehmomente an und zwischen den Gelenken beruht. Das klinische Bild wird zusätzlich durch eingeschränkte motorische Lernvorgänge bestimmt, insbesondere einer gestörten Adaptation und Automatisierung von Bewegungen. Unterteilt werden die Ataxieformen nach ihrer klinischen Ausprägung. Als Rumpfataxie bezeichnet man die Unfähigkeit, gerade zu sitzen, so dass die Betroffenen nur noch mithilfe einer Stütze sitzen oder stehen können. Analog bezeichnet man als Standataxie die Unfähigkeit, ruhig zu stehen. Menschen mit einer

Gangataxie haben ein breitbeinig-unsicheres Gangbild. Eine Ataxie bei Zielbewegungen (auch afferente Ataxie genannt) führt zu Bewegungen falschen Ausmaßes mit Daneben-Zeigen oder -Greifen (Dysmetrie), zu überschießend-ausfahrenden Bewegungen (Hypermetrie) oder zu unflüssig-verwackelten Bewegungen (Asynergie) und damit zur Unfähigkeit einer raschen Folge antagonistischer Bewegungen (Dysdiadochokinese).

1.3. Diagnostik und Bewertung der zerebellären Ataxie

Die Diagnosestellung erfolgt hauptsächlich durch das klinische Symptombild im Rahmen der neurologischen Untersuchung und wird durch bildgebende, bzw. im Rahmen der degenerativen und entzündlichen zerebellären Erkrankungen durch laborchemische Verfahren und Genomanalysen unterstützt. Die Einteilung in den Schweregrad der Ataxien erfolgt durch subjektive Rating scores wie zum Beispiel den SARA oder ICARS score [3]. Eine objektive Bewertung des meist komplexen und im Verlauf der Erkrankung auch wechselhaften Krankheitsbildes gestaltet sich schwierig.

1.4. Therapie der zerebellären Ataxie

In der Internetrecherche werden derzeit viele unterschiedliche Methoden der Physiotherapie, medikamentöse Therapien oder apparative Anwendungen aufgeführt. Ein einheitliches Therapieschema oder gar eine Leitlinie zur meist zeitaufwendigen und damit kostenintensiven Therapie der Ataxie existieren nicht. Medikamentös kommen zum Beispiel 4-Aminopyridin und Acetazolamid zum Einsatz, die allerdings nur bei episodischen Ataxieformen einen Benefit erbringen [26]. Als Hauptstützen der Therapie zerebellären Ataxie gelten laut einem Konsensuspapier der Fachzeitschrift *Cerebellum* vom April 2014 nach wie vor die Physiotherapie mit Beschäftigungs- und Sprachtherapie [25]. Eine neue apparative Therapieform mit großem Potential, über deren detaillierte Wirkung auf das Kleinhirn allerdings noch beträchtliche Wissenslücken vorliegen, ist die transcranial direct current stimulation (tDCS). Hier konnte durch Gleichströme mit

2 mA über den zerebellären Hemisphären eine deutliche Erhöhung der Auftrittswahrscheinlichkeit einer konditionierten Reflexantwort nachgewiesen werden [27]. Eine weitere apparative Therapieform, über die bereits mehr Daten zur Verfügung stehen und die bereits auf anderen Gebieten Resultate erzielt hat, ist die so genannte “whole body vibration“ (WHB), z. B. mit dem Gerät Tiltgalileo. Dessen Standplattform überträgt durch schnelle, wippende Bewegungen im Bereich von 0.5 bis 30 Hertz Vibrationen auf den Benutzer. Diese biomechanische Muskelstimulation wurde zuerst in der Raumfahrt und professionellen Sport eingesetzt, um den Muskelaufbau zu verbessern und dem Knochenabbau unter schwerelosen Bedingungen vorzubeugen. In der Rehabilitation neurologischer Erkrankungen haben mehrere Arbeiten gezeigt, dass die WHB eine effektive Therapie zur Verbesserung der Koordination und Muskelkraft bei Patienten mit Apoplex, Multipler Sklerose oder Morbus Parkinson ist (siehe **Kap 4.2.**).

1.5. Fragestellung

Nachdem die WHB also bei anderen neurologischen Erkrankungen, die ein ähnlich komplexes Krankheitsbild und inhomogenes Therapieschema zeigen, erfolgreich eingesetzt wird, stellt sich zum einen die Frage, ob dieses Verfahren auch im Rahmen der zerebellären Erkrankungen effektiv eingesetzt werden kann. Unmittelbar Hand in Hand damit geht die Frage, wie die Auswirkungen der Therapie objektiv erfasst, gemessen und dargestellt werden können. Daher läuft am Physiologischen Institut des Departments für Physiologische Genomik der Ludwig-Maximilians-Universität München seit 2007 eine Studie, die eine detaillierte Datenerhebung für die Pathologie und Rehabilitation von Kleinhirnerkrankungen zum Ziel hat. Hierbei wurden Probanden und Patienten mit Erkrankungen des Kleinhirns auf einer dynamischen Standplattform untersucht (Posturographie) und mit Vibrationen ähnlichen der WHB als Stimuli konfrontiert. Im Rahmen dieser Dissertation ging es zum einen um die Findung einer optimalen Stimulusfunktion bezüglich Frequenz und Amplitude zur Quantifizierung einer etwaigen Verbesserung durch die Vibrationstherapie. Des Weiteren sollte eine objektive Methode der Datenauswertung zum Beispiel durch Abgleich der elektromyografisch erfassten Muskelantworten mit der Plattformbewegung geprüft werden.

2. Material und Methoden

2.1. Probanden

Die insgesamt 24 Probanden teilen sich in zwei Gruppen zu je zwölf Probanden auf. Die Auswahl der Patienten erfolgte in Zusammenarbeit mit Frau Prof. Dr. med. D. Timmann der Klinik für Neurologie am Universitätsklinikum Essen.

Entscheidend war ein gering- bis mittelgradiger Ataxie Score (ICARS Werte kleiner 50), um Dauer und die Gefahr einer Verletzung im Rahmen des Experimentes einzugrenzen. Hierzu wurde der „International Cooperative Ataxia Rating Scale“ (ICARS) Score benutzt. Dieser Score wurde 1997 vom Committee of the World Federation of Neurology mit dem Ziel eingeführt, das Ausmaß einer Behinderung durch eine zerebelläre Ataxie quantitativ zu standardisieren. Der Score wird unter Einbeziehung von posturalen Störungen, Gangstörungen, Extremitätenataxie, Dysarthrie und Okulomotorikstörungen gebildet. Je höher der Wert, desto höher ist der Grad der Behinderung durch die Ataxie (maximaler Wert 100). [1, 2]

Ein weiteres Auswahlkriterium war das Vorhandensein einer Ataxie, die ausschließlich auf zerebelläre Störungen zurückzuführen war.

In der ersten Gruppe befanden sich zwölf Patienten mit zerebellären Erkrankungen (CBL). Die resultierenden Ataxien waren bei zehn Patienten durch degenerative Erkrankungen und bei zwei Patienten durch einen Infarkt der Arteria posterior inferior cerebelli bedingt. Das Alter in Lebensjahren variierte von 30,9 bis 69,8 mit einem Durchschnittsalter von 52,1 und einer Standardabweichung von $\pm 12,3$ Jahren. Die Geschlechtsverteilung lag bei sieben Frauen und fünf Männern (siehe **Tab. 2.1.**).

Die Kontrollgruppe (CTRL) bestand aus zwölf gesunden Probanden, die unter dem Kriterium der zur CBL-Gruppe angepassten Altersverteilung ausgesucht wurden. Hier variierte das Lebensalter von 32,2 bis 71,6 mit einem Durchschnittsalter von 52,6 Jahren und einer Standardabweichung von $\pm 12,0$ Jahren. Die Geschlechtsverteilung lag ebenfalls bei sieben Frauen und fünf Männern (siehe **Tab. 2.1.**).

2. Material und Methoden

Die anamnestisch erfragte Händigkeit wurde in beiden Gruppen mit je einem Linkshänder und je elf Rechtshändern angegeben.

Das Sprungbein wurde mit einem durch einen unerwarteten Stoß in den Rücken provozierten Korrekturschritt bestimmt [4, 5]. In der CBL-Gruppe benutzten fünf Patienten das linke und sieben Patienten das rechte Bein für die Korrektur. Bei den Probanden der CTRL-Gruppe benutzten sechs das linke Bein und sechs das rechte Bein als Sprungbein.

			Patientendaten				Rating Scores	
#	Geschlecht	Alter	Diagnose	Händigkeit	Sprungbein	SARA	ICARS	
			CBL Gruppe					
1	m	56,6	Cerebelläre Ataxie	r	l	n.a.	n.a.	
2	w	41,6	Friedreich Ataxie	r	r	12	35	
3	w	62,6	Cerebelläre Ataxie	r	r	9,5	18,5	
4	w	30,9	Cerebelläre Ataxie	r	r	14,5	39	
5	m	58,0	Infarkt PICA links	r	l	n.a.	n.a.	
6	w	55,2	Heredoataxie	r	r	7,5	16	
7	w	42,9	Heredoataxie	r	r	6,5	20	
8	w	69,8	sporadic adult onset ataxia	r	l	18	46	
9	m	50,3	Infarkt PICA links	l	l	n.a.	n.a.	
10	w	69,6	spinocerebellar ataxia type 6	r	r	14	38	
11	m	41,9	sporadic adult onset ataxia	r	l	8	19	
12	m	46,2	sporadic adult onset ataxia	r	r	13	25	
	m 5 / w 7	52,13	Mittelwert	l 1 / r 11	l 5 / r 7	11,44	28,50	Mittelwert
		11,99	Standardabweichung			3,83	11,07	Standardabw.
			CTRL Gruppe					
1	m	58,8		r	r			
2	w	41,3		r	l			
3	w	63,4		r	r			
4	w	32,2		r	r			
5	m	54,0		r	l			
6	w	56,5		r	l			
7	w	43,3		r	l			
8	w	71,6		r	r			
9	m	52,4		r	r			
10	w	70,8		r	r			
11	m	42,5		l	l			
12	m	44,6		r	l			
	m 5 / w 7	52,62	Mittelwert	l 1 / r 11	l 6 / r 6			
		12,29	Standardabweichung					

Tab. 2.1.: Probandendaten der beiden nach Alter und Geschlecht angeglichenen Gruppen im Überblick. Geschlechtsverteilung männlich = m, weiblich = w. Händigkeit, bzw. Sprungbein links = l, rechts = r. Der SARA Rating Score ist eine auf 40 Punkte verkürzte Version des im Text erklärten ICARS Rating Scores. [3] Nicht verfügbare Scores = n.a.

Alle Probanden nahmen nach entsprechender Aufklärung und schriftlicher Dokumentation freiwillig an dem Experiment teil. Die Durchführung des Projektes wurde durch die Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität München unter der Projektnummer 354-06 genehmigt.

2.2. Versuchsaufbau

2.2.1. Paradigma

Im Rahmen dieser Arbeit erfolgte die Stimulation einer gesunden und einer zerebellär erkrankten Probandengruppe durch eine Plattform, die sich entsprechend einer logarithmisch verzerrten Sinusfunktion bewegte (siehe **Kapitel 2.2.3**). Es wurde die Latenz der Muskelantworten der posturalen Reaktion in Relation zu den unterschiedlich schnellen Schwingungsanteilen der logarithmischen Funktion gemessen.

Zum anderen sollte durch Wiederholung des Stimulus überprüft werden, ob im Rahmen der erfassten elektrophysiologischen Daten (Latenz der Musterantworten) ein Lerneffekt im Sinne eines therapeutischen Effektes quantifiziert werden kann.

2.2.2. Apparativer Aufbau

Zur Durchführung der Versuche wurde eine dynamische Standplattform (Firma Stopper, 72393 Burladingen, Deutschland) benutzt. Mit dieser Plattform sind Rotationsbewegungen in der Standebene –im Rahmen dieser Arbeit dorsoventral ausgerichtet- möglich. Die Achse für die dorsoventrale Kippung befand sich auf Höhe des Sprunggelenks. Plattformsteuerung, Erfassung der Plattformbelastung und -bewegung sowie die Registrierung der Muskelpotentiale erfolgte über ein hierfür speziell entwickeltes Programm, welches auf einem handelsüblichen PC installiert wurde. Die Koppelung von PC und Plattform erfolgte über ein Microlink 1000-Schnittstellensystem (Firma WES, 61130 Nidderau-Heldenbergen, Deutschland).

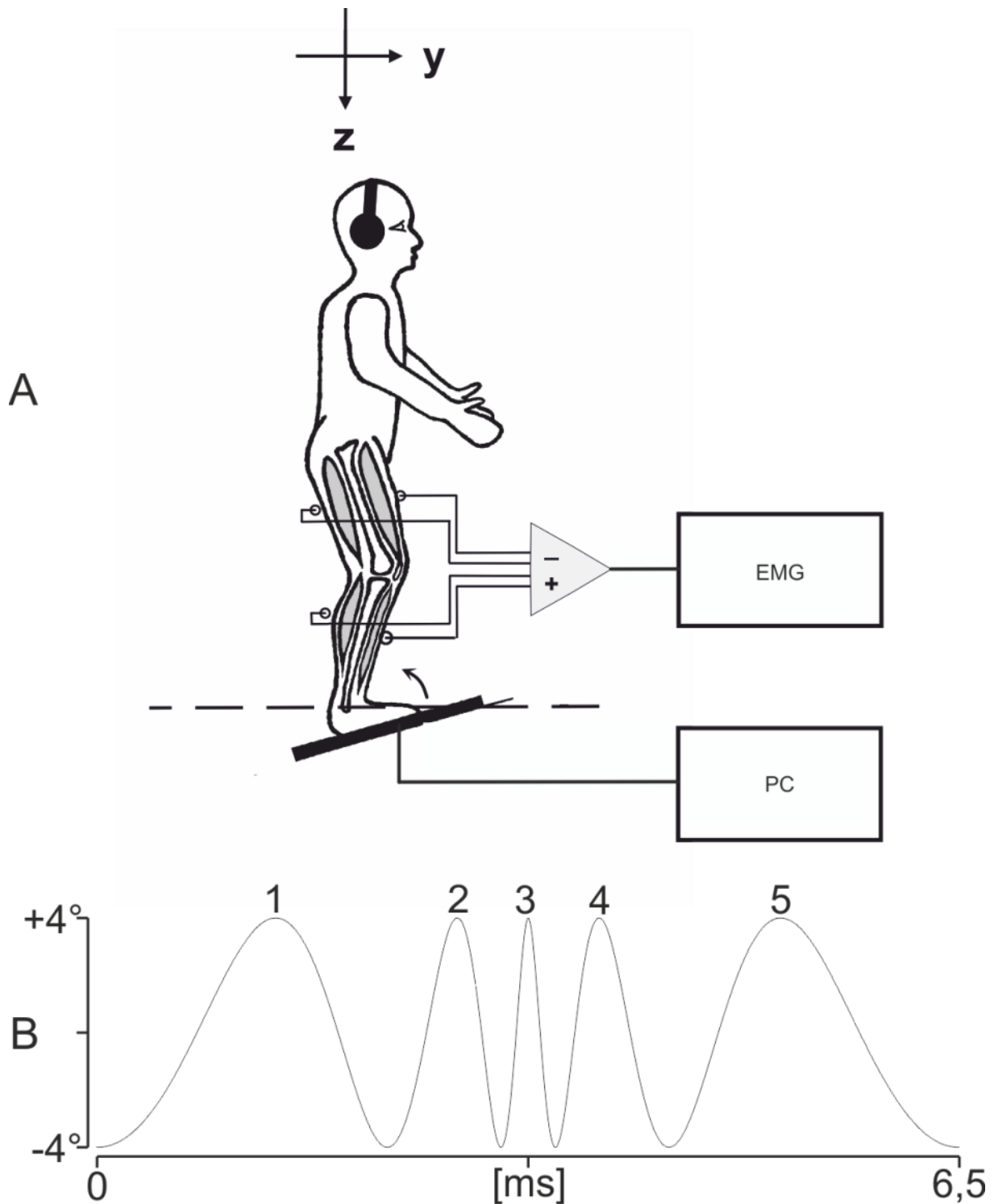


Abb. 2.1.: **A:** Schema des Versuchsaufbaus. Im EMG erfolgt die Ableitung der Hauptmuskelgruppen. Der PC dient der Steuerung der Plattform und der Datenaufzeichnung. **B:** Stimulusfunktion der Plattformbewegung. Die Scheitel der Amplituden der logarithmisch verzerrten Sinusschwingung sind in zeitlicher Reihenfolge numeriert.

Um vor allem bei den ataktischen Patienten der CBL-Gruppe der Sturzgefahr vorzubeugen, wurden alle Probanden mit einem deckenmontierten Brust-Becken-Hüftgurt-Geschirr gesichert.

2.2.3. Stimulus

Als Stimulus diente eine logarithmisch verzerrte Sinusschwingung, die auf dem PC generiert und über das WES Microlink Interface auf den Motor der Plattform übertragen wurde. Die Amplitude der Schwingung reichte konstant von -4° bis $+4^\circ$. Die Frequenz der Schwingung wurde hierbei mit der im Folgenden angegebenen Formel generiert: Zuerst erfolgte die Steigerung von 0,6 Hertz auf 3,5 Hertz, dann wieder der Abfall auf den Ausgangswert von 0,6 Hertz.

$$\text{Gleichung 1: } l(t) = \alpha/2 \sin(\xi(t))$$

$$\text{wobei gilt: } \xi(t) = K \ln(2^{\pi t/T} + 1) + \varphi_0$$

K = Verzerrungsmaß

α = Amplitude der Schwingung

T = Periodendauer

φ_0 = Phasenverschiebung

Die Dauer eines Einzelversuchs betrug 6550 Millisekunden pro Schwingungsblock. Durch dieses Zeitfenster wurden die Schwingungen der Phasen so verschoben (270°), dass bei einer fortlaufenden Schwingung der Beginn und das Ende der Schwingungen übereinstimmten. (siehe **Abb. 2.1.**)

2.2.4. Datenerfassung

Zur Objektivierung der Reaktion der Probanden auf die angebotenen Stimuli wurden die Elektromyogramme der Beinmuskulatur in acht Kanälen erfasst. Die EMG-Daten wurden in einen EMG-Filter-Vorverstärker eingespeist, um den Faktor 1000 verstärkt, anschließend mit einer Frequenz von 10 bis 2000 Hertz bandpassgefiltert, doppelweggleichgerichtet, mit 100 Hertz tiefpassgefiltert und abhängig von der Signalstärke des EMG nochmals um einen Faktor von 5 bis 50 verstärkt. Anschließend wurden die Daten über die Microlinkschnittstelle digitalisiert und auf der Festplatte des PCs abgespeichert. Zur Ableitung wurden handelsübliche Elektroden (ARBO H 66, Firma Kendall/Tyco) verwendet. Um Reproduzierbarkeit der

Ableitpunkte zu erreichen, erfolgte die Positionierung entsprechend der in der **Abbildung 2.2.** dargestellten Normierung. Zur Minimierung von elektrischen Störgrößen wurde der Proband über zwei um die Knöchel gewickelte Erdungsmanschetten mit dem Nullpotenzial des Aufnahmesystems verbunden.

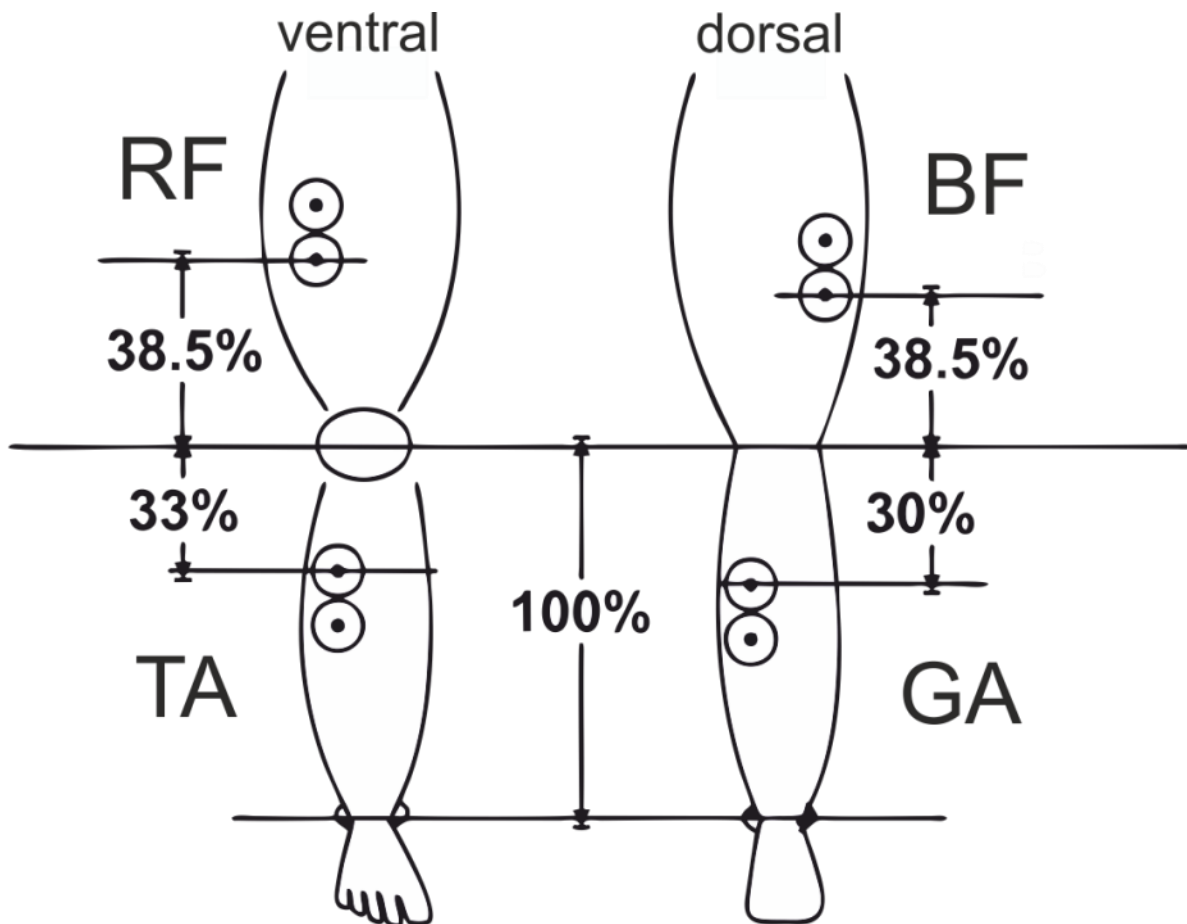


Abb. 2.2.: Schema der Elektrodenpositionen für die vier abgeleiteten Muskelgruppen. Dabei entspricht die Gesamtlänge des Unterschenkels von Patellamitte bis zu den Knöcheln des oberen Sprunggelenkes 100%. Die Elektroden der Oberschenkelmuskeln musculus rectus femoris (RF) und musculus biceps femoris (BF) wurden bei 38,5% Abstand nach proximal zur Patellamitte angebracht. Die Elektroden der Unterschenkelmuskeln wurden bei 33% für den musculus tibialis anterior (TA), bzw für den musculus gastrocnemius (GA) 30% Abstand nach distal zur Patellamitte angebracht.

Die Elektromyogramme folgender Hauptgruppenmuskeln des linken und es rechten Beines wurden aufgezeichnet:

- 1.) musculus tibialis anterior links (TA I)
- 2.) musculus gastrocnemius links (GA I)
- 3.) musculus rectus femoris links (RF I)
- 4.) musculus biceps femoris links (BF I)

- 5.) musculus tibialis anterior rechts (TA r)
- 6.) musculus gastrocnemius rechts (GA r)
- 7.) musculus rectus femoris rechts (RF r)
- 8.) musculus biceps femoris rechts (BF r)

Im gleichen Experiment wurden weitere Aufnahmekanäle verwendet, um Position, Schwerpunkt, Druckverteilung, ausgeübte Kraft und Geschwindigkeit der Plattform zu erfassen. Diese Daten wurden für andere Dissertationen und Analysen verwendet und sind nicht Gegenstand dieser Arbeit.

2.3. Versuchsablauf

Zunächst wurden die Probanden über den Ablauf und Zweck des Experimentes aufgeklärt und deren Personalien und schriftliche Einwilligung erfasst. Die Händigkeit wurde anamnestisch erfragt und die oben beschriebene Testung des Sprungbeines durchgeführt. Anschließend erfolgten die Positionierung der EMG-Elektroden und die Sicherung der auf der Plattform stehenden Probanden mit dem Brust-Becken-Hüftgurt-Geschirr. Vor Beginn der eigentlichen Messung wurden den Probanden Schwingungen zur Gewöhnung präsentiert.

Im ersten Teil des Experimentes absolvierten die Probanden eine Testbatterie, die mit Blöcken von Sinusschwingungen konstanter Frequenz und Amplitude arbeitete. Zwischen solchen Blöcken mussten die Probanden aktiv schnelle bzw. präzise Schritte durchführen. Dieser Teil des Experimentes ist Gegenstand einer anderen Dissertation. Im zweiten Teil wurden die Patienten mit den logarithmisch verzerrten Sinusschwingungen konfrontiert und deren Muskelantworten elektromyografisch registriert. Es wurden üblicherweise 30 Wiederholungen der Schwingungsblocks angestrebt. Bei zwei Patienten musste die Testung bereits vorzeitig wegen für des diese Patienten zu hohen Schwierigkeitsgrades und damit erhöhter Sturzgefahr abgebrochen werden (21 Durchläufe bei CBL#8, 11 Durchläufe bei CBL#4, siehe **Tab. 2.1.**). Die durchschnittliche Gesamtdauer des Experimentes betrug insgesamt etwa 3 Stunden.

2.4. Datenverarbeitung und Statistik

Die in den Versuchsreihen gewonnenen Daten wurden anschließend mit einem im eigenen Hause entwickelten Analyseprogramm ausgewertet. Zunächst erfolgte die Isolierung der 8 Muskelkanäle und des Positionsverlaufes der Plattform. Im nächsten Schritt wurden die -teilweise mit unterschiedlicher Verstärkung aufgezeichneten- Muskelkanäle wieder angeglichen. Dies geschah unter Zuhilfenahme eines zu Beginn jedes Einzeldurchläufe in jedem Kanal aufgezeichneten Eichpulses von 100µV für 50ms; bei einem Patienten (CBL#9, siehe **Tab. 2.1.**) wurde ein Eichpuls von 100µV für 100ms benutzt. Die Darstellung durch Wasserfalldiagramme erfolgte mit dem Programm Splot32 (Firma ABIS Software GmbH, Riedmatten 2, D 79108 Freiburg) (siehe **Abb. 2.3.**).

Die statistische Auswertung der erhobenen EMG-Daten erfolgte durch Kreuzkorrelation der Muskelpotenziale der einzelnen Kanäle mit den Amplitudenscheiteln der Positionskurve der Plattform (entspricht der logarithmischen Funktion, siehe **Gleichung 1**).

Dadurch ließen sich die zeitlichen Abstände zwischen den Scheitelpunkten der Plattformbewegung und den Maxima der Muskelantworten errechnen (siehe **Kapitel 3.2.**). Hierbei wurden die Ergebnisse, bei denen die Muskelantwort als Reaktion zeitlich **nach** dem Scheitelpunkt erfolgte, als lag bezeichnet. Analog dazu wurden die durch Antizipation dem Scheitelpunkt **vorausgehenden** Muskelantworten als lead bezeichnet.

Die hieraus resultierenden lag/lead-Tabellen wurden in eine Excel Tabelle (Excel 2010, Firma Microsoft Deutschland GmbH, Geschäftsstelle München, Konrad-Zuse-Straße 1, 85716 Unterschleißheim, Deutschland) übertragen und zur weiteren statistischen Auswertung auf Mittelwert, Standardabweichung, Standardfehler und Streuung untersucht. Im nächsten Schritt erfolgte die grafische Darstellung mittels Histogramm und Punktwolke (Siehe **Abb. 2.4.**). Hierzu wurde das Programm Q-Tech (Firma Ing. G. Rittenhofer, Bundesstraße 5/1/8, 2632 Grafenbach, Österreich) benutzt. Die Signifikanztestungen erfolgten mittels t-Test über das Programm Prism

3.0 (Firma GraphPad Software, Inc. 2236 Avenida de la Playa La Jolla, CA 92037 USA).

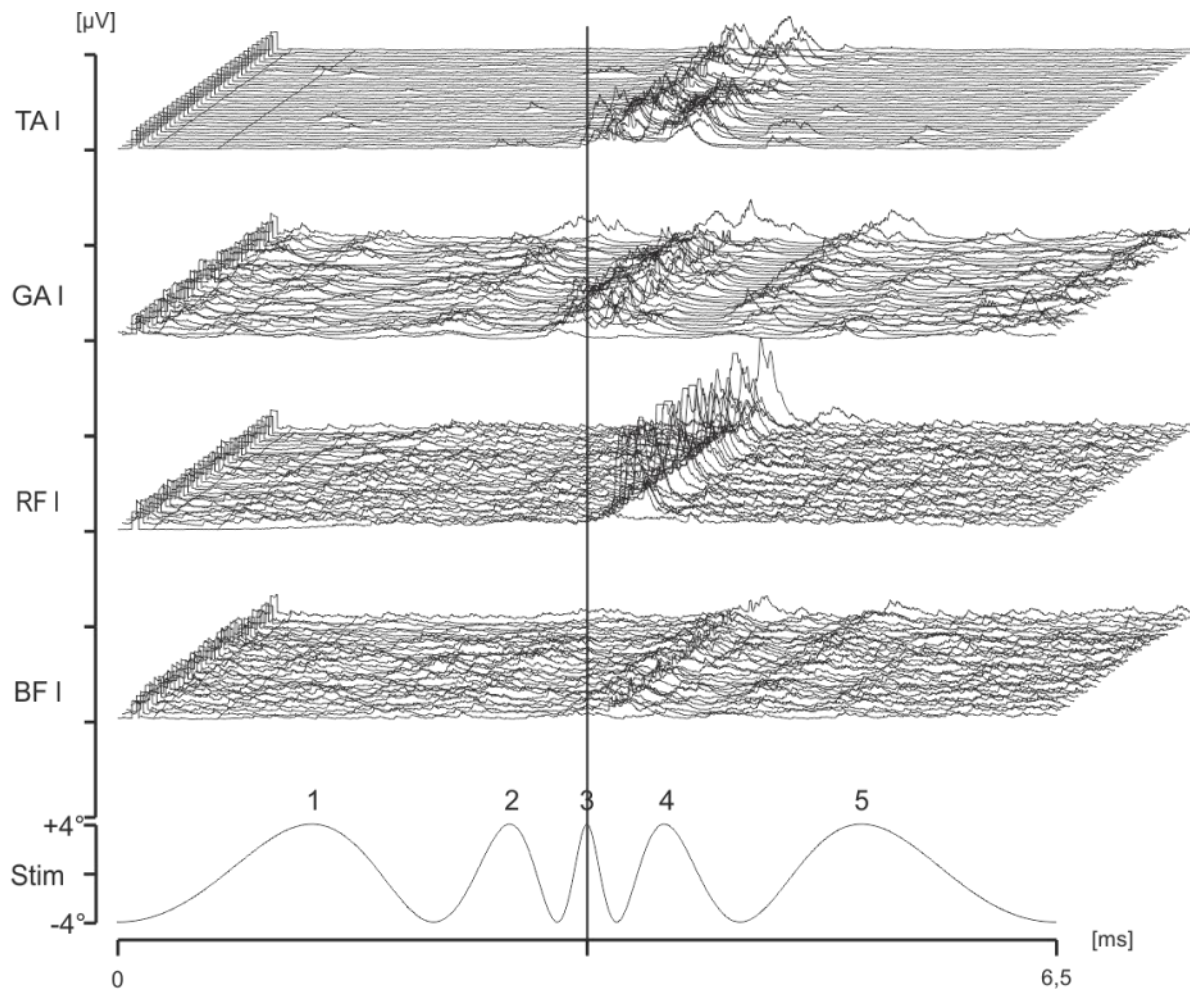


Abb. 2.3.: Wasserfalldiagramm der Elektromyogramme des CBL-Patienten #12 (siehe **Tab. 2.1.**). Gut zu erkennen die durch die Plattformbewegung provozierten Antworten. Darunter ist zum Abgleich die Stimulusfunktion (Stim) der Plattform mit ihrem Exkursionswinkel von -4 bis $+4$ Grad auf der gleichen Zeitachse dargestellt.

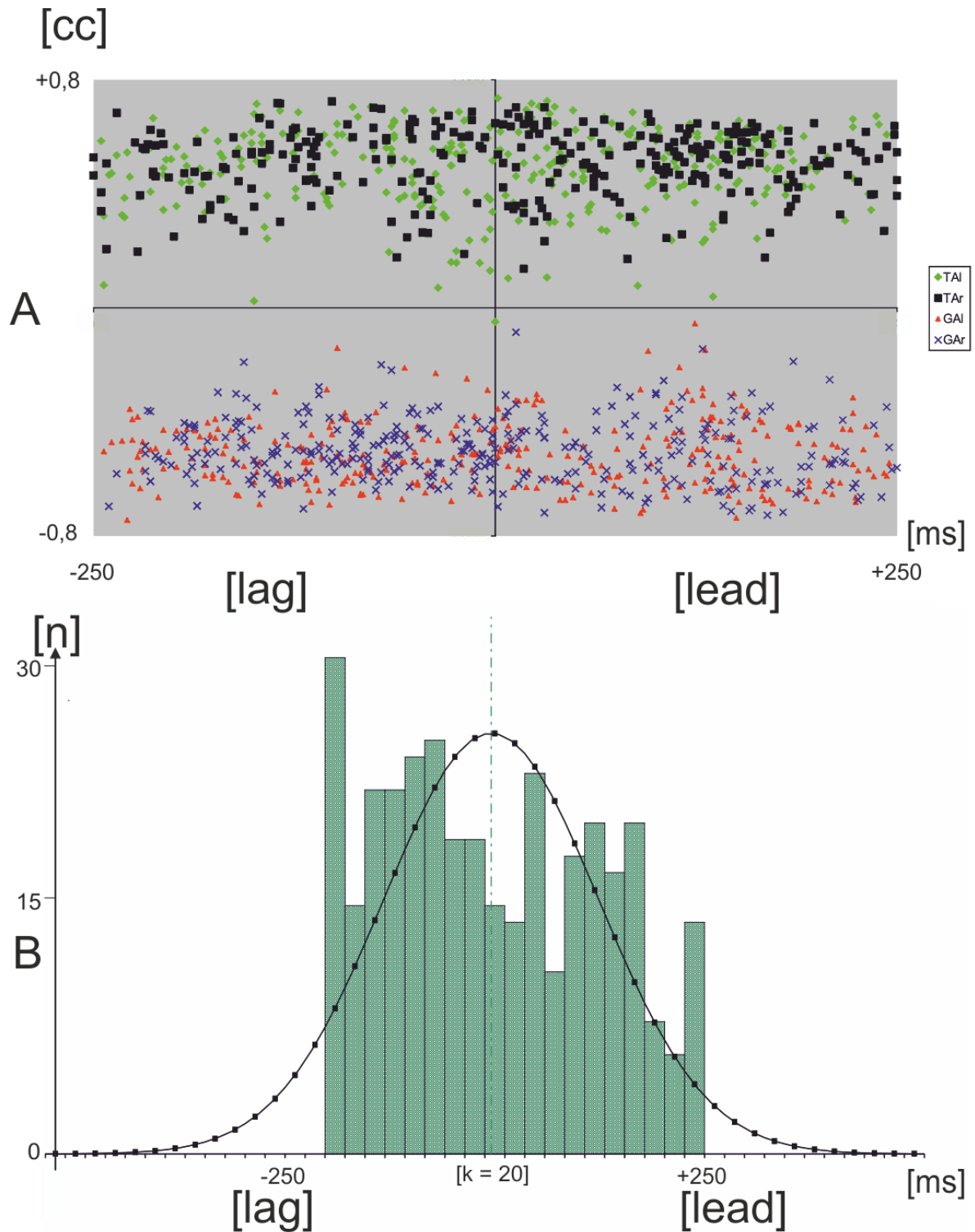


Abb. 2.4.: A: Darstellung der kreuzkorrelierten Zeiten zwischen Muskelantworten und Plattformbewegung des CBL-Patienten #12 (siehe **Tab. 2.1.**) mittels Punktwolke. Die Abszisse gibt den Zeitwert in Millisekunden an. Negative Werte entsprechen einem lag, positive einem lead. Die Ordinate gibt den Korrelationskoeffizienten an. Grüne Rauten entsprechen dem musculus tibialis anterior links (TAI), schwarze Quadrate dem musculus tibialis anterior rechts (TAr), rote Dreiecke dem musculus gastrocnemius links (GAI) und blaue Kreuze dem musculus gastrocnemius rechts (GAR). B: Histogramm mit Verteilung der Zeiten (Zeitklassenbreite $k = 20\text{ms}$). Auch hier gibt die Abszisse den Zeitwert in Millisekunden an. Die Ordinate gibt die Anzahl n der Einzeltrials pro Zeitklassenbereiche an.

3. Ergebnisse

Gemessen wurde die Reaktions-/Antizipationszeit der Probanden beider Gruppen gegenüber den unterschiedlich auftretenden Amplitudenscheiteln der Stimulusfunktion. Dies geschah unter Zuhilfenahme einer Kreuzkorrelationstechnik nach Kendall. Die Auswertung verglich sowohl die Reaktions-/Antizipationszeiten beider Gruppen miteinander, als auch die Reaktions-/Antizipationszeiten der einzelnen Amplitudenscheitel gegeneinander. Es zeigte sich, dass die Auswertungsmethode durch Kreuzkorrelation objektiv und sicher reproduzierbar war. Somit ließen sich die früheren Antworten der CTRL Gruppe gegenüber den späteren Antworten der CBL Gruppe hochsignifikant belegen. Eine deutliche Änderung der Muskelantwortzeiten durch Frequenzmodulationen von einem Amplitudenscheitel zum Nächsten ließ sich ebenfalls in beiden Gruppen signifikant belegen.

3.1 Rohdaten und EMG-Kurven

Während in der CBL Gruppe kompensatorisch alle Hauptmuskelgruppen der Beine zur Stabilisierung benutzt wurden, zeigten die proximalen Beinmuskeln RF und BF der CTRL Gruppe in ihren Ableitungen kaum eine über den Ruhetonus hinausgehende Aktivität. Der distale TA zeigte bei den meisten Patienten der CBL Gruppe deutlich abzuleitende Reaktionspotenziale, diese ließen sich jedoch bei einigen der Probanden der CTRL Gruppe nicht reproduzieren. Der GA dagegen zeigte in den Messungen bei nahezu allen Probanden in beiden Gruppen sicher reproduzierbare Potenziale, welche für die folgenden Datenanalysen benutzt wurden (Siehe **Abb. 3.1. und 3.2.**).

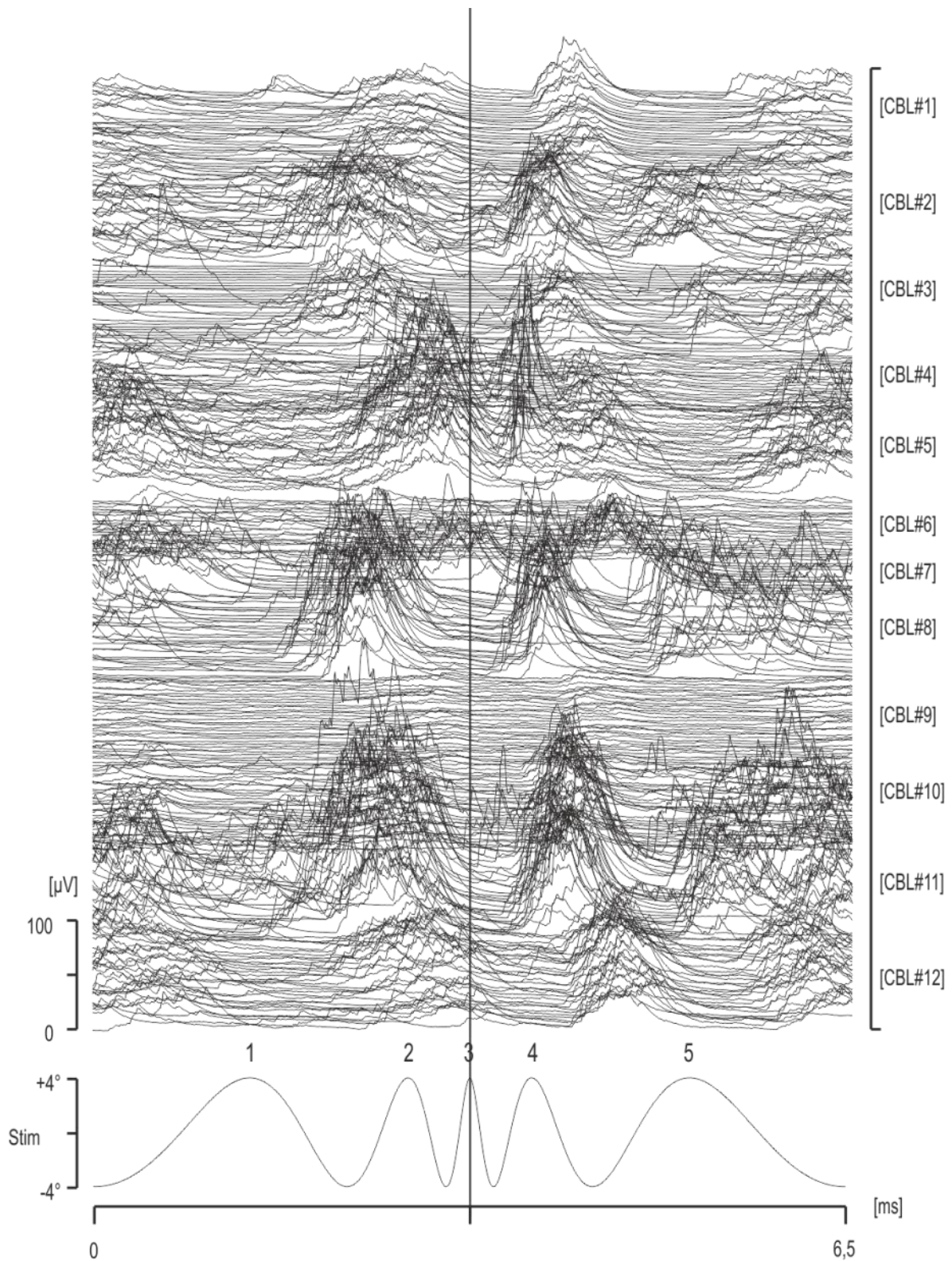


Abb. 3.1.: Wasserfalldiagramme des linken musculus gastrocnemius (GA) für die Einzeltrials aller CBL Patienten (siehe **Tab. 2.1.**). Gut erkennbar die unterschiedlich gruppierten EMG-Antworten der verschiedenen Probanden (rechts aufgeführt). Darunter ist wie bei **Abb. 2.3.** zum Abgleich die Stimulusfunktion (Stim) der Plattform mit ihrem Exkursionswinkel von -4 bis $+4$ Grad auf der gleichen Zeitachse dargestellt.

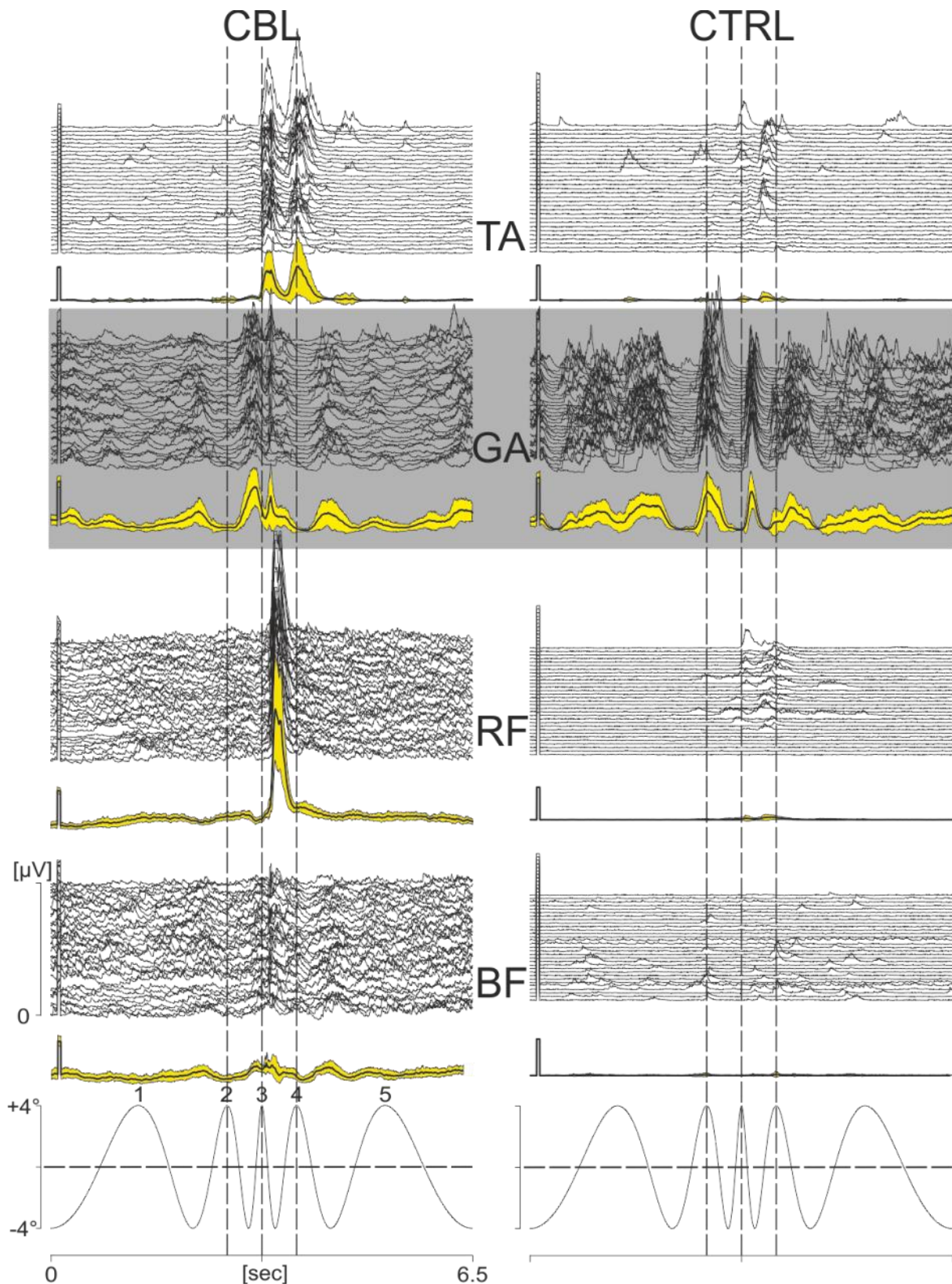


Abb. 3.2.: Wasserfalldiagramme des musculus tibialis anterior (TA), musculus gastrocnemius (GA), musculus rectus femoris (RF) und musculus biceps femoris (BF) des linken Beines in Relation zur Plattformbewegung bei CTRL#2 und CBL#1 (siehe **Tab.2.1.**). Unterhalb der Wasserfalldiagramme befinden sich die korrespondierenden Mittelwertskurven (dicke Linie) mit den Standardabweichungen (gelbe Flächen). Der in beiden Gruppen gleichermaßen reproduzierbare **GA** ist grau hinterlegt.

3.2 Kreuzkorrelationen nach Kendall

Im nächsten Schritt sollte die sichere Identifizierung und Zeitverschiebung δ zwischen einem Amplitudenscheitel der logarithmisch verzerrten Schwingung und einer Muskelantwort erfolgen. Problematisch war hierbei die Tatsache, dass vor allem in der CBL Gruppe die Musterantworten nicht aus annähernd sinusoidalen Schwingungen bestanden, sondern im Amplitudenverlauf teilweise ein sägezahnartiges Muster mit vielen Einzelscheiteln zeigten (siehe **Abb. 3.3.**).

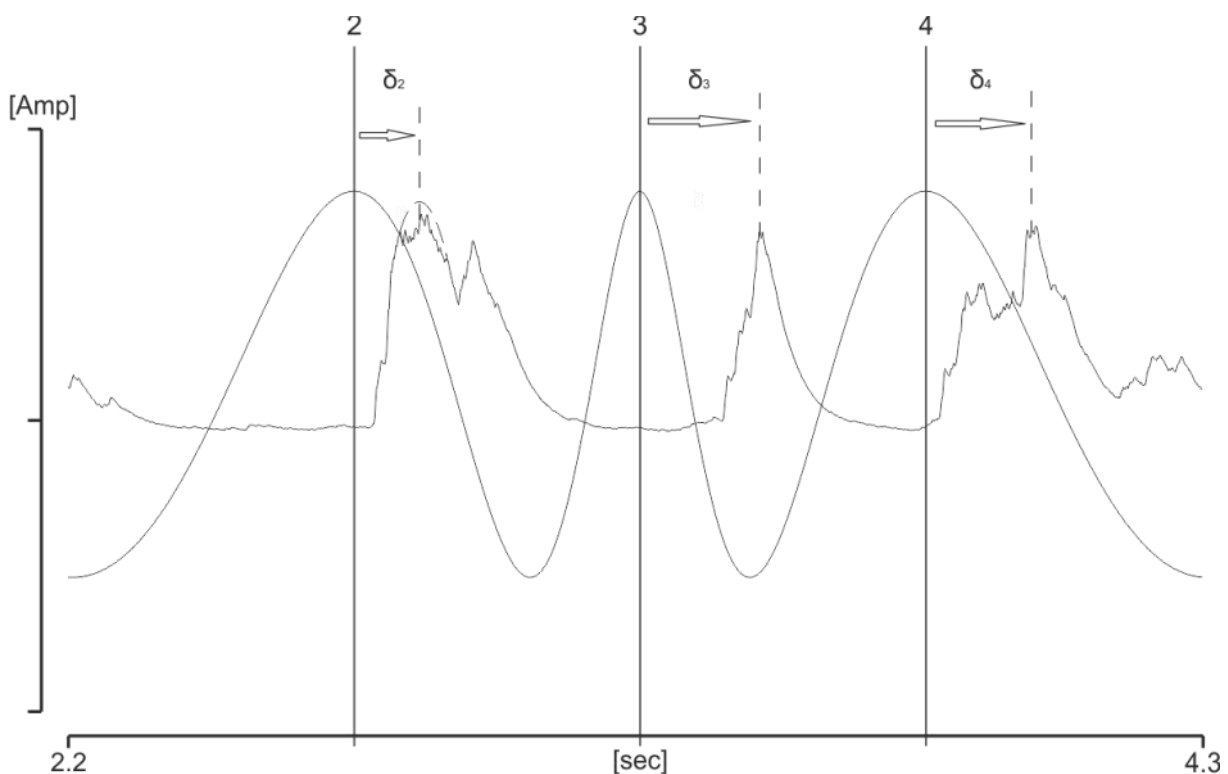


Abb. 3.3.: EMG-Muskelpotenziale des rechten musculus gastrocnemius von CBL#6 (siehe **Tab. 2.1.**) in Relation zur Plattformbewegung. Die vielen sägezahnartigen EMG-Amplituden erschweren die Bestimmung eines einzelnen EMG-Scheitels, welcher sich durch die Zeitverschiebung δ gegenüber dem Amplitudenscheitel der Plattformbewegung zuordnen und sicher reproduzieren lässt.

Um reproduzierbare Ergebnisse zu erhalten, erfolgte die Kreuzkorrelation nach Kendall. Hierbei wurden die Zeitfenster der Amplituden der Plattformposition und der EMG-Amplituden der Muskelantworten übereinander gelegt und gegeneinander verschoben. Korreliert wurde die Zeitverschiebung δ , welche die höchste Deckungsgleichheit (entspricht dem höchsten Korrelationswert) der Amplitudenscheitel ergab (siehe **Abb. 3.3.**). Um eine Überschneidung mit den vorangehenden oder nachfolgenden Amplituden zu vermeiden, wurden die zu betrachtenden Zeitfenster für die einzelnen Schwingungen festgelegt. Diese

begannen 204,8 Millisekunden vor dem jeweiligen Amplitudenscheitel der Plattform und reichten bis 204,8 Millisekunden nach dem Amplitudenscheitel (siehe **Abb. 3.4.**). Die statistisch ermittelten maximalen Korrelationswerte wurden dann als Zeitverschiebung zwischen Plattformbewegung und Muskelaktivität interpretiert (**Abb. 3.4.**). Hierbei ist zu beachten, dass der GA als klassischer Haltemuskel antagonistisch zur Plattform wirkt und somit negative Korrelationswerte annimmt (**Abb. 3.5.**).

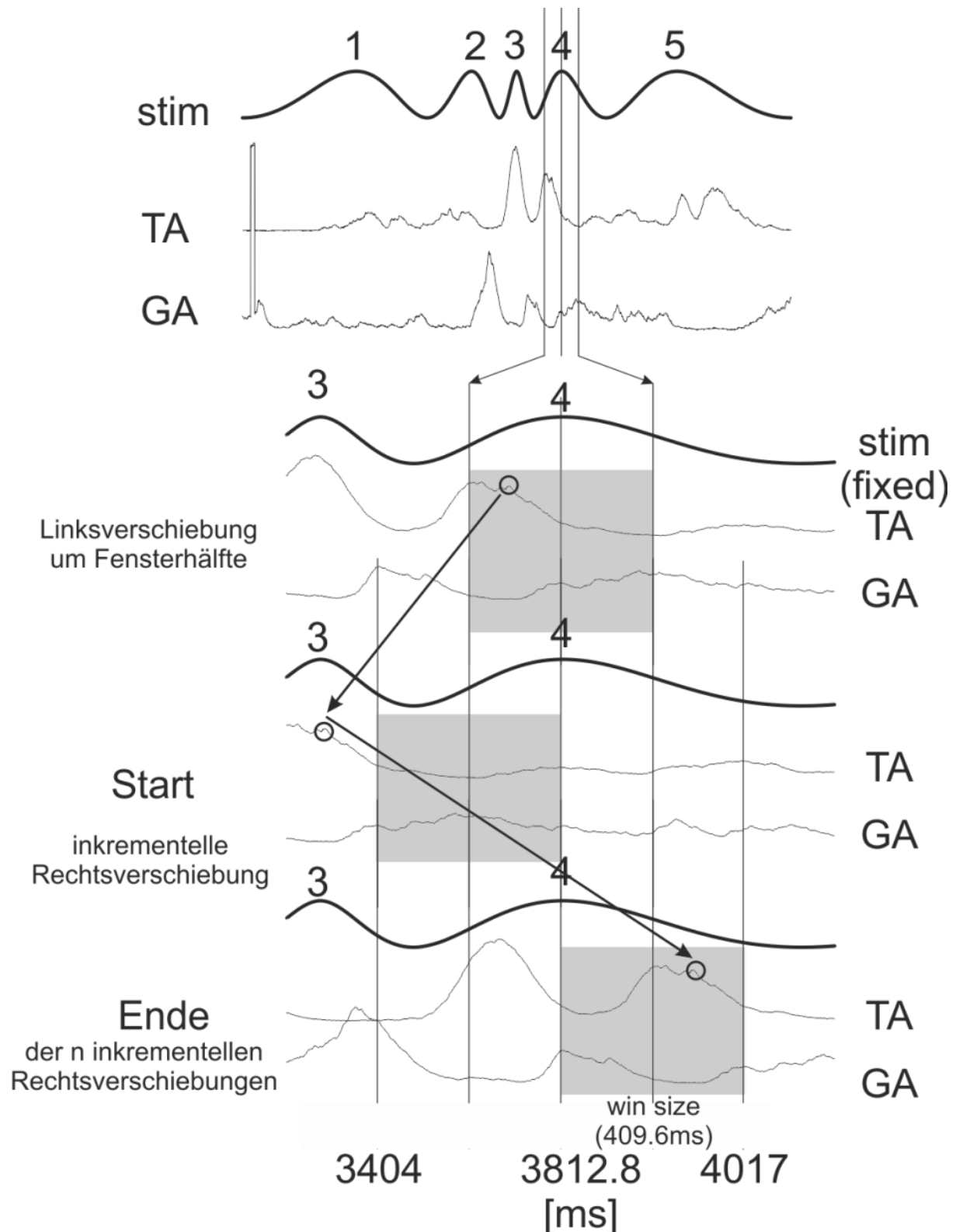


Abb. 3.4.: Graphische Darstellung der Korrelation am Beispiel des Plattformscheitels Nummer vier. Die Muskelantworten des musculus tibialis anterior und des musculus gastrocnemius werden mit einem Zeitfenster in Relation zum Scheitel um die gesamte Fensterbreite (win size) inkrementell von rechts (lag) nach links (lead) verschoben. Der höchste Korrelationswert gibt die Zeitverschiebung zwischen Plattformamplitude und Muskelantwort an, bei der die beiden Kurvenabschnitte das statistisch höchste Maß an Ähnlichkeit aufweisen.

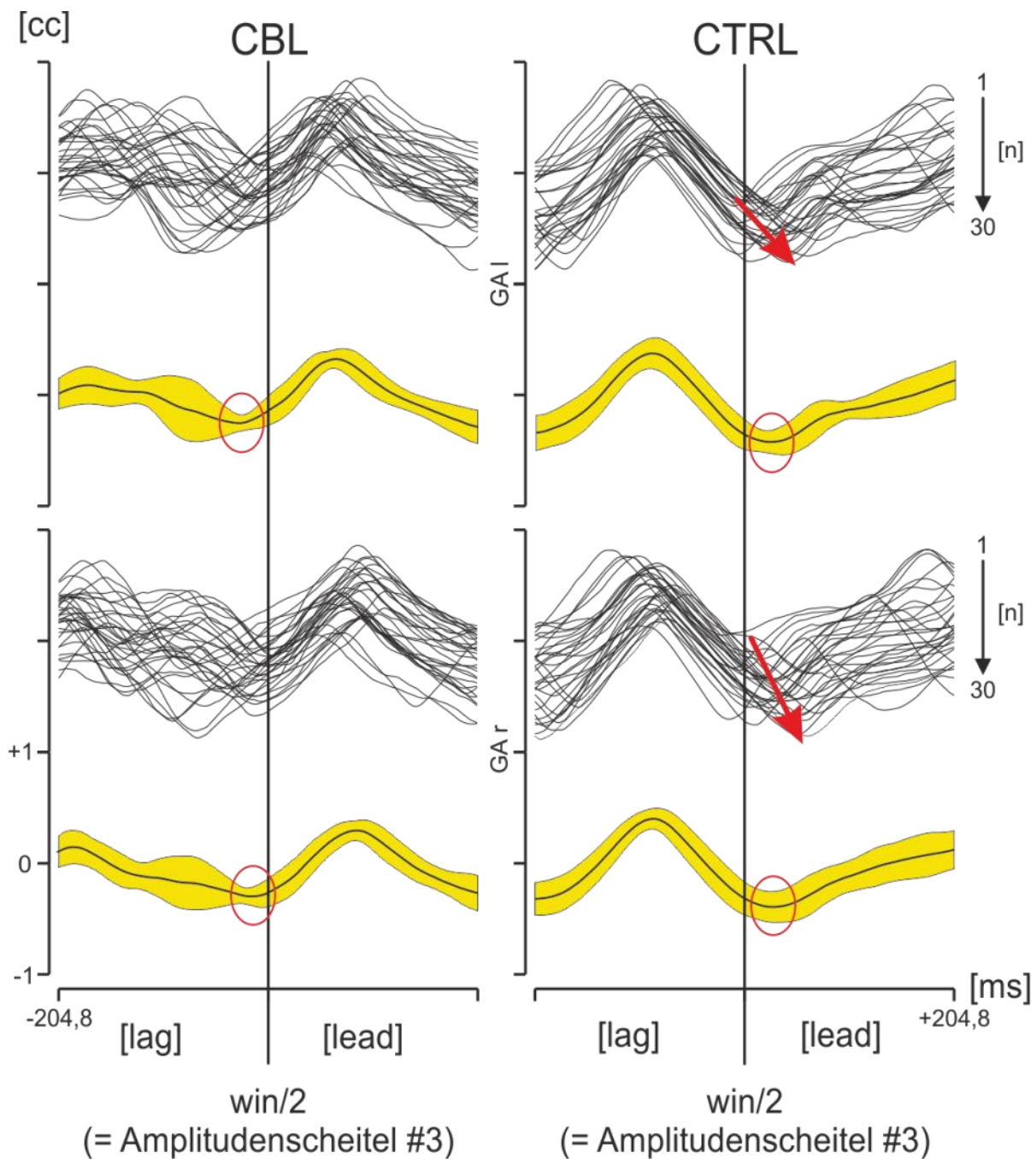


Abb. 3.5.: Wasserfalldiagramme der Kreuzkorellogramme aus Muskelantworten und Stimulusfunktion, sowie deren Mittelwertkurven (dicke Linie) und Standardabweichung (gelbe Fläche) von CBL#1 und CTRL#2 (siehe Tab.2.1.) für den linken (GAI) und rechten (GAR) musculus gastrocnemius bei Amplitudenscheitel Nummer **drei** der Plattformbewegung. Niedrigste Werte als Korrelate der Zeitverschiebung zwischen Plattformbewegung und Muskelantwort mit rotem Kreis markiert. Die Antizipation von CTRL#2 lässt sich hier gegenüber der verspäteten Antwort von CBL#1 deutlich erkennen. In den Einzeldurchläufen ($n = 30$) von CTRL#2 scheint auch ein Trend zur Antizipation erkennbar zu sein, da sich die aufeinander nachfolgenden Einzeltrials konsekutiv in den lead-Bereich verschieben (roter Pfeil). Dies lässt sich statistisch jedoch nicht belegen.

3.3 Histogramme und Punktwolken

Die durch die oben beschriebene Kreuzkorrelationstechnik nach Kendall erhaltenen Zeitverschiebungen wurde für jeden Einzeldurchlauf berechnet und in eine Excel Tabelle übertragen. Hierbei wurden für Zeitverschiebungen, die der Plattformbewegung nachfolgen (= lag), negative Zeitwerte verwendet, während Zeitverschiebungen, die durch Antizipation des Probanden der Plattformbewegung vorausseilen (= lead), als positive Werte dargestellt wurden. Zur grafischen Darstellung und Abschätzung der Häufigkeitsverteilung wurden Histogramme erstellt. Es zeigte sich eine statistisch hochsignifikante Abweichung von der Normalverteilung (**Abb. 3.6.**).

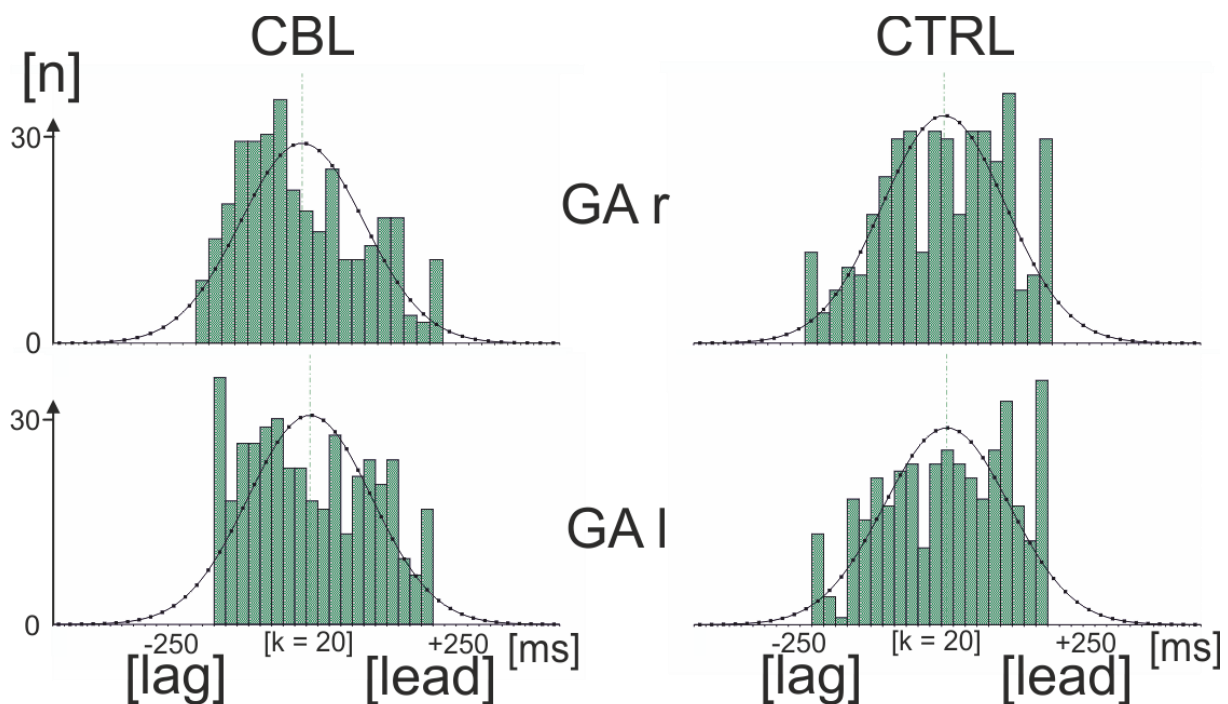


Abb. 3.6.: Histogramme der Zeitverschiebungen beider Gruppen für die **zweite** Amplitude mit Darstellung der Klassierung (Zeitklassenbreite $k = 20\text{ms}$) aller Einzeldurchläufe für den linken (GAI) und rechten (GAr) musculus gastrocnemius. Die Abszisse zeigt den lag, bzw. lead in Millisekunden (-250 bis +250). In der CTRL Gruppe lässt sich eine häufigere Antizipation der Muskelantworten gegenüber der Plattformbewegung als in der CBL Gruppe deutlich erkennen.

Als nächster Schritt wurde für jede einzelne der fünf Amplituden der logarithmisch verzerrten Schwingung eine Punktwolkengrafik mit den Zeitverschiebungen aller Einzeldurchläufe als Einzelpunkte dargestellt, um einen visuellen Eindruck für die Verteilung der Zeitverschiebungen zusammen mit dem Korrelationskoeffizienten zu bekommen. Hierbei zeigte sich eine homogene Verteilung beider Gruppen bei

Amplitude eins mit gleichmäßiger Streuung im lag und lead Zeitfenster. Die Amplituden zwei, drei und vier hingegen zeigten unterschiedliche Verschiebungen: In der CTRL Gruppe kam es vor allem bei dem Amplitudenscheitel zwei zu einer Zeitverschiebung des GA in den lead Bereich, welche in den folgenden Amplituden Nummer drei und vier wieder zurückging (**Abb.: 3.7.**). Auch bei der CBL Gruppe ließ sich eine gewisse Verschiebung des GA in den lead Bereich bei der zweiten Amplitude erkennen, allerdings folgte bei den weiteren Amplitudenscheiteln eine deutliche Verschiebung zurück in den lag Bereich. Bei Erreichen des fünften Amplitudenscheitels verteilten sich die Zeitverschiebungen wieder mit einem Streuungsmuster analog zur ersten Amplitude (**Abb.: 3.7.**). Der TA verhielt sich in dieser Darstellung analog zum GA, zeigte allerdings vor allem in der CTRL Gruppe eine breitere Streuung in den Boxplots als der GA. Dies liegt an der in **Kapitel 3.1. (Abb.: 3.1. und 3.2.)** beschriebenen schlechten Reproduzierbarkeit der TA-Reaktionspotentiale einiger CTRL-Probanden.

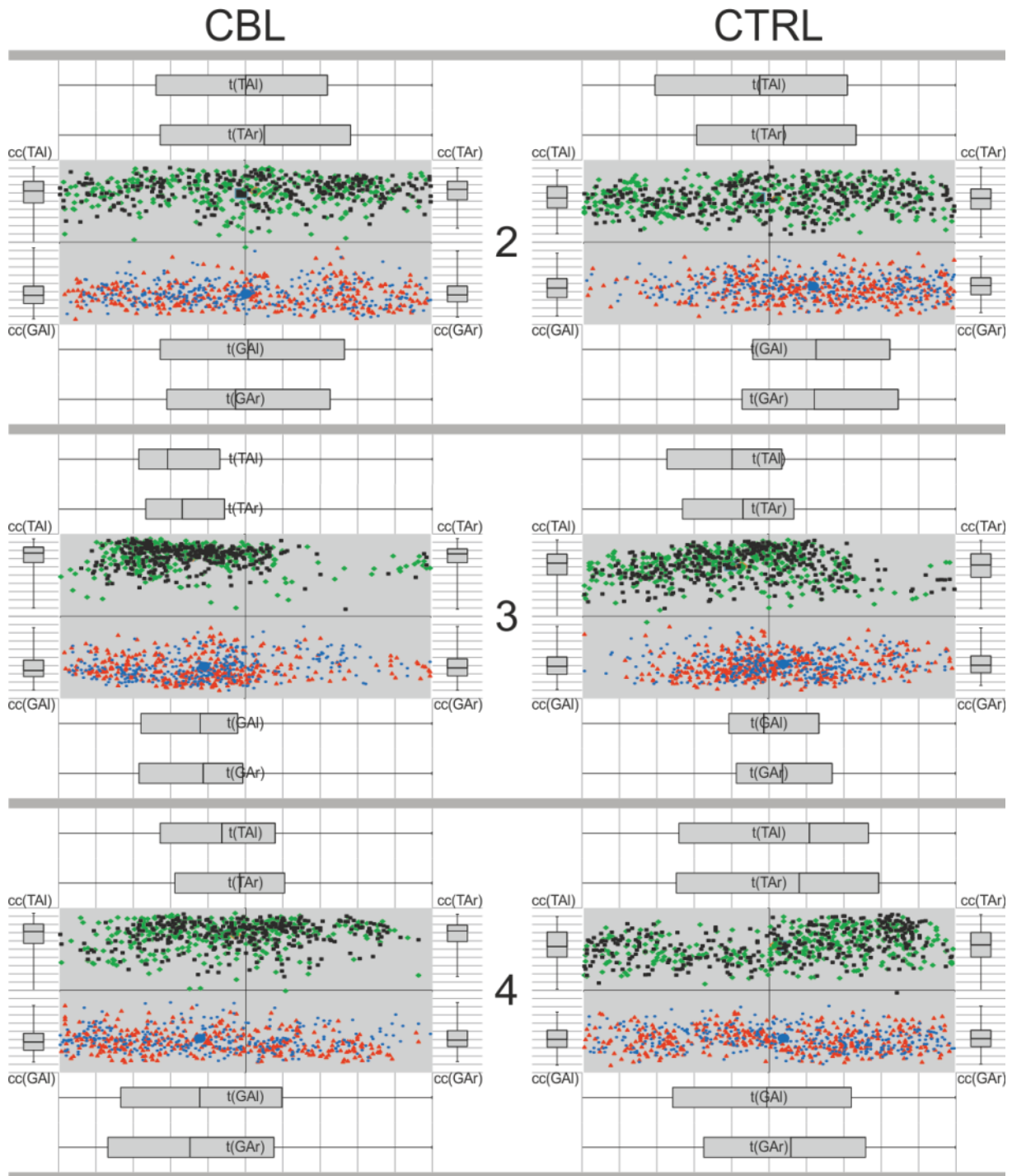


Abb. 3.7.: Punktwolken und Boxplots der Zeitverschiebungen beider Gruppen bei den Amplituden 2,3, und 4 für den TA r, TA I, GA I und GA r. Die Ordinate zeigt den Korrelationswert (+0,8 bis -0,8), die Abszisse den lag, bzw. lead in Millisekunden (-250 bis +250). Die Verteilungen lassen eine häufigere Antizipation bei beider Gruppen für die Amplitude 2 mit Zeitverschiebungen im lead Bereich im Vergleich den folgenden Amplituden deutlich erkennen

3.4 Signifikanztestung / t-Test

Die mathematische und statistische Quantifizierung der bisher dargestellten Werte erfolgte mit der Durchführung des t-Tests. Hierbei wurde zunächst geprüft, ob sich eine Bevorzugung des linken oder rechten Beines nachweisen lässt. Es zeigte sich für den GA lediglich beim vierten Amplitudenscheitel der CTRL Gruppe eine mit $p < 0,05$ * signifikante Differenz zwischen den Muskelantworten von rechtem und linkem Bein. Der TA zeigte in beiden Gruppen signifikante Seitendifferenzen: In der CBL Gruppe differierten die Muskelantworten zwischen links und rechts mit $p < 0,005$ * bei den letzten beiden Amplitudenscheiteln. In der CTRL Gruppe differierten die Muskelantworten zwischen links und rechts ebenfalls mit $p < 0,005$ * für die ersten beiden Amplitudenscheitel.

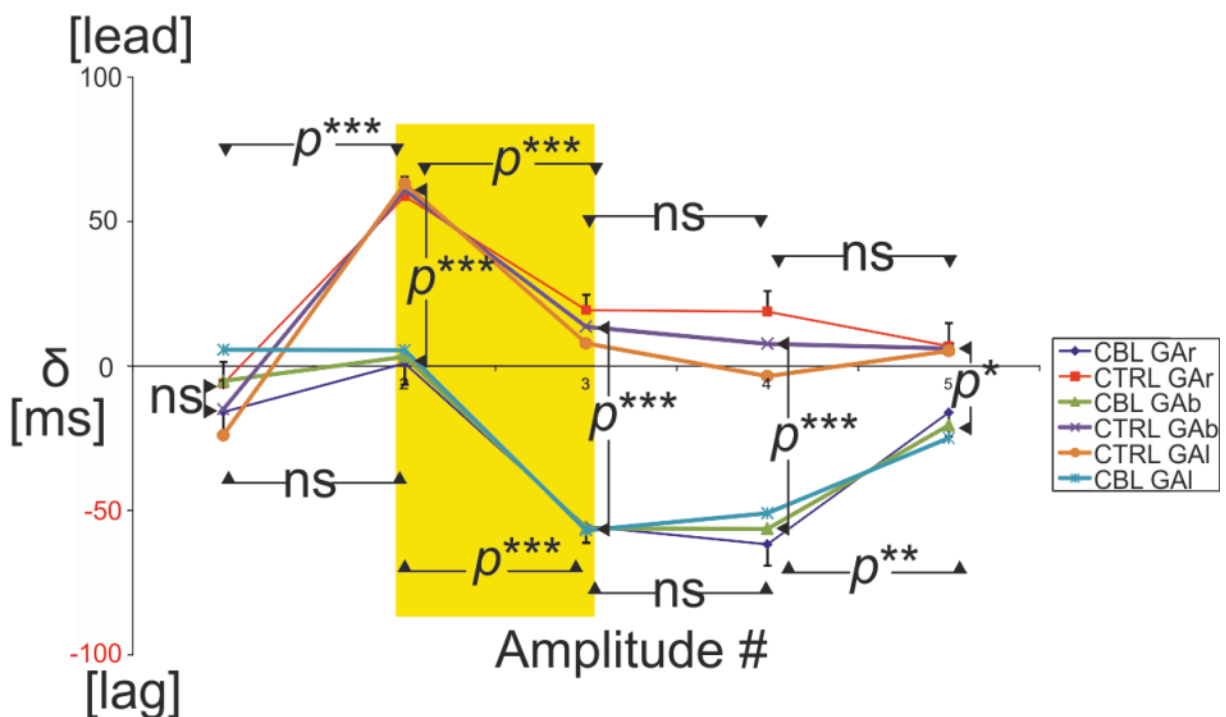


Abb. 3.8.: CBL und CTRL Gruppenmittelwerte der Zeitverschiebungen des **musculus gastrocnemius** für die einzelnen Amplitudenscheitel, dargestellt für die linke Seite (GA l), rechte Seite (GA r) und den Mittelwert beider Seiten (GA b). Während die Ergebnisse bei Schwingung 1 keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Probandengruppen zeigen, lässt sich für die folgenden Amplitudenscheitel eine signifikant schnellere, antizipierte Muskelantwort der CTRL Gruppe gegenüber der CBL Gruppe darstellen. Innerhalb beider Gruppen zeigt sich besonders bei Frequenzzunahme der Funktion (Scheitel 2 nach 3, gelb markiert) eine deutliche Änderung in den Zeitverschiebungen der Muskelantworten.

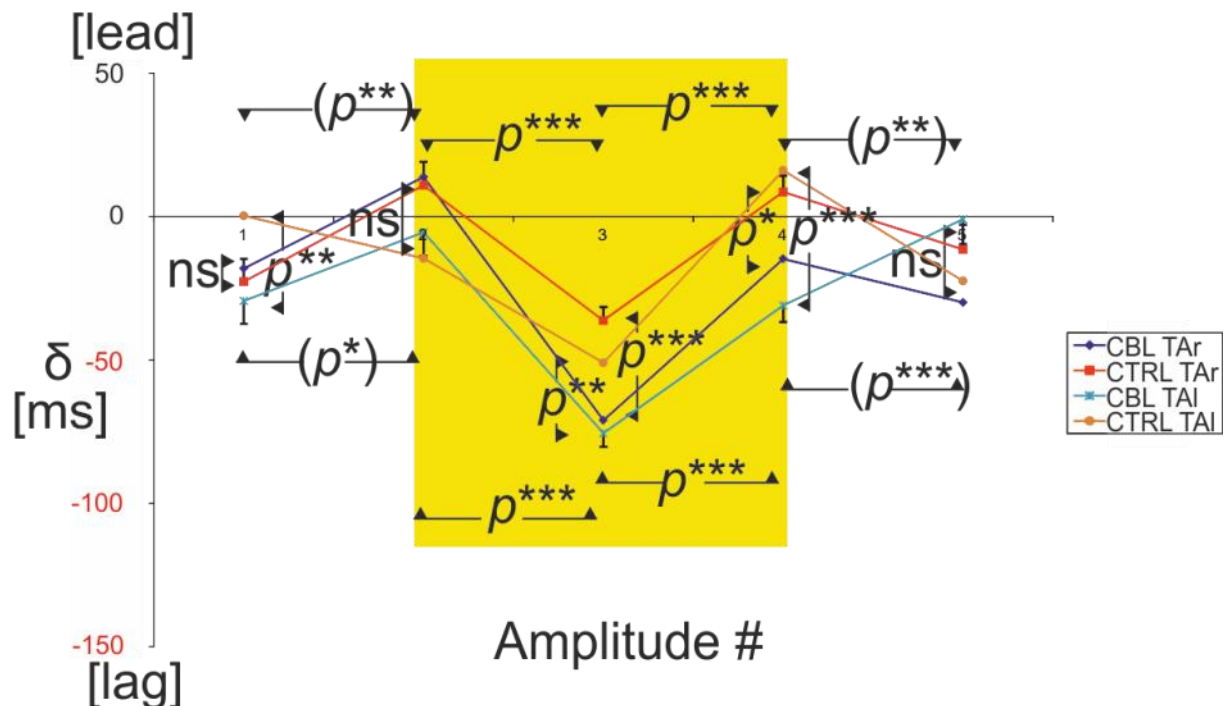


Abb. 3.9.: CBL und CTRL Gruppenmittelwerte der Zeitverschiebungen des **musculus tibialis anterior** für die einzelnen Amplitudenscheitel, dargestellt für die linke Seite (TA I) und rechte Seite (GA r). Auf die Bildung eines Mittelwertes beider Seiten wie in **Abb.: 3.8.** wurde aufgrund signifikanter Unterschiede zwischen linker und rechter Seite verzichtet (Signifikanzen hier in Klammern angegeben). Hier läßt sich bei den Amplitudenscheiteln 3 und 4 eine signifikant früher antizipierte Muskelantwort der CTRL Gruppe gegenüber der CBL Gruppe darstellen. Innerhalb beider Gruppen zeigt sich besonders bei Frequenzänderungen der Funktion von Scheitel 2 über 3 nach 4 (gelb markiert) eine deutliche Änderung in den Zeitverschiebungen der Muskelantworten.

Die in den Histogrammen und Punktwolken gefundenen Unterschiede der Zeitverschiebungen mit früheren Antworten der CTRL Gruppe gegenüber den späteren Antworten der CBL Gruppe ließen sich mit dem t-Test in beiden distalen Muskeln bestätigen:

Der GA zeigte bei den Amplitudenscheiteln 2, 3, und 4 für CTRL Gruppe signifikant frühere Antworten im Vergleich zur CBL Gruppe (siehe **Abb. 3.8.**). Für die Amplitudenscheitel 3 und 4 zeigt sich auch beim TA eine signifikant frühere Antwort der CTRL Gruppe im Vergleich zur CBL Gruppe.

Des Weiteren zeigten sich innerhalb beider Gruppen deutliche Änderungen in der Zeitverschiebung der Muskelantworten bei Änderung der Frequenz der Stimulusfunktion:

In der CTRL Gruppe kam es beim ersten Frequenzanstieg vom ersten zum zweiten Amplitudenscheitel zu einer hochsignifikanten ($p < 0,0001$ ***) Zeitverschiebung der Muskelantworten des GA in den lead Bereich. Bei dem folgenden Frequenzanstieg

vom zweiten zum dritten Amplitudenscheitel folgte prompt ein ebenfalls hochsignifikanter ($p < 0,0001$ ***) Abfall der Zeitverschiebung.

Die Muskelantworten des GA der Patienten der CBL Gruppe zeigten im Gegensatz zur CTRL Gruppe keine signifikante ($p = 0,4515$ ^{ns}) Änderung der Zeitverschiebung beim ersten Frequenzanstieg. Bei dem folgenden Frequenzanstieg vom zweiten zum dritten Amplitudenscheitel zeigte sich aber ebenso wie in der CTRL Gruppe ein hochsignifikanter ($p < 0,0001$ ***) Abfall der Zeitverschiebung (siehe **Abb. 3.8.**).

Bei den Muskelantworten des TA fanden sich gleichermaßen in beiden Gruppen signifikante Änderungen in der Zeitverschiebung der Muskelantworten: Die Frequenzänderungen vom zweiten zum dritten Amplitudenscheitel und vom dritten zum vierten Amplitudenscheitel führten zu einer hochsignifikanten ($p < 0,0001$ ***) Zeitverschiebung der Muskelantworten in beiden Gruppen (siehe **Abb.: 3.9.**). Die Frequenzänderungen vom ersten zum zweiten und vom vierten zum fünften Amplitudenscheitel des TA sind aufgrund der oben genannten differentiellen Muskelantworten zwischen links und rechts nur unter Vorbehalt zu betrachten.

4. Diskussion

4.1. Aufgaben des Kleinhirns

Das Kleinhirn ist – wie bereits in der Einleitung aufgeführt- eine zentrale Struktur in der motorischen Bewältigung unseres täglichen Alltags. Grundlage hierfür sind zwei zerebelläre Regelkreise: Der obere zerebelläre Regelkreis, der für die Planung, Initiierung und Programmierung von Bewegungen zuständig ist. Der untere zerebelläre Regelkreis, welcher an der Kontrolle der fortlaufenden Bewegungen teil nimmt [19]. Da die Latenzzeiten der peripheren Afferenzen für die rechtzeitige Korrektur einer ablaufenden Bewegung durch den motorischen Kortex zu lang sind, wurde bereits 1974 von Allen und Tsukahara die Existenz eines internen Feedbackmechanismus auf zerebellärer Ebene angenommen: Sie beschrieben die prämotorisch assoziierten lateralen Anteile des Kleinhirns für die Reprogrammierung motorischer Bewegungen und die Pars intermedia für die kontinuierliche Abgleichung des Bewegungsmusters als die verantwortlichen Areale [20].

Die relative Einfachheit und Regelmäßigkeit der Kleinhirnanatomie führte zu der frühen Hoffnung, dass diese eine ähnliche Einfachheit der Kleinhirnfunktion impliziere. Dementgegen wurde das heutige Verständnis der Kleinhirnfunktion von T.E. Thach 1992 treffend zusammengefasst: “Trotz großem experimentellem Aufwand zur Erforschung dieser Struktur wissen wir weder wofür sie gebraucht wird noch wie sie arbeitet.“

Zumindest vier wichtige Funktionsprinzipien wurden von M. Ito benannt [21, 22]: Feedforward processing, Divergenz und Konvergenz, Modularität und Plastizität. Feedforward processing bedeutet, dass das Kleinhirn im Gegensatz zur Hirnrinde keine eigenen Muster neuronaler Aktivität erzeugt, sondern die durchlaufenden Signale moduliert.

Divergenz und Konvergenz: Das Kleinhirn erhält Eingangssignale über eine vergleichsweise geringe Anzahl an Zugängen, verarbeitet diese dann sehr intensiv und sendet die Ergebnisse dann wieder über eine sehr begrenzte Anzahl von Ausgangszellen.

Modularität: Das Kleinhirn ist funktionell in hunderte voneinander unabhängige Module aufgeteilt. Die Ausgangssignale eines Moduls scheinen die Aktivität von anderen Modulen nicht wesentlich zu beeinflussen.

Plastizität: Die Synapsen zwischen Parallelfasern und Purkinje-Zellen und die Synapsen zwischen den Moosfasern und tiefen Kernzellen lassen sich in der Ausprägung ihres Einflusses modifizieren. Diese Anordnung ergibt eine enorme Flexibilität für die Feineinstellung der Beziehung zwischen zerebellärem input und output.

So erfüllt das Kleinhirn zum einen die Funktionen eines Reglers in einem negativen Rückkopplungskreis. Demnach erhält das Kleinhirn eine Kopie der auszuführenden Bewegung (Efferenzkopie), die beständig mit dem tatsächlich ausgeführten Bewegungsablauf (Reafferenz) verglichen wird. Wenn die Bewegung vom geplanten Bewegungsablauf abweicht, werden hier Korrektursignale eingeleitet und die Bewegung auf den auszuführenden Ablauf zurückgeführt [19, 20].

Des Weiteren wird angenommen, dass das Kleinhirn maßgeblich an der Steuerung der zeitlichen Abfolge für die Aktivierung einzelner an einer Bewegung beteiligten Muskeln teilnimmt [19].

Nicht zuletzt ist seit 1982 die Rolle des Kleinhirns bei prozeduralen Lernprozessen zu erwähnen. Nicht-assoziatives Lernen wie die Adaptation beruht auf der Optimierung und Ökonomisierung sich wiederholender motorischer Aufgaben durch die oben beschriebenen zerebellären Regelkreise. Ebenso hat das Kleinhirn an assoziativen Lernprozessen zum Beispiel durch die Einbeziehung eines zunächst neutralen Stimulus, der als alternativer Auslöser für eine Aktion erlernt und zukünftig erkannt wird, Anteil [19]. Somit können durch die klassische Konditionierung assoziative Lernprozesse und damit die Funktion des Kleinhirns überprüft werden.

Die zerebelläre Ataxie ist somit Ausdruck einer gestörten Koordination von Mehrgelenksbewegungen, die auf einer fehlerhaften Zeitabstimmung und Kontrolle der Kräfte oder Drehmomente an und zwischen den Gelenken beruht. Das klinische Bild wird zusätzlich durch eingeschränkte motorische Lernvorgänge bestimmt, insbesondere einer gestörten Adaptation und Automatisierung von Bewegungen. Neuere anatomische Befunde, Untersuchungen mit bildgebenden Verfahren und Läsionsstudien haben wesentlich zu der Hypothese beigetragen, dass das Kleinhirn

auch eine Rolle bei kognitiven Funktionen spielen könnte [11]. Läsionen des zerebellären Systems verursachen Verhaltensänderungen, die eine wirksame Behandlung erschweren.

4.2. Therapieansätze zerebellärer Erkrankungen

Ein zufriedenstellendes Therapieregime der zerebellären Ataxie existiert bisher aufgrund der Komplexität und schwierigen Interpretation der oben aufgeführten Kleinhirnfunktionen und ihrer Pathologien nicht [8].

Im Rahmen der Physiotherapie berichten Patienten mit neurologischen Schädigungen wie z.B. Multipler Sklerose, M. Parkinson und Zustand nach Apoplex über eine subjektive Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit, Koordination, Bewegungssicherheit und Aufmerksamkeit durch die Therapiemethode der „whole body vibration“ (WHB). Auch im Rahmen unserer Studie berichteten die Patienten der CBL Gruppe über eine subjektive Verbesserung des Allgemeinzustandes, der Muskelkraft und der Präzision (Siehe **Abb. 4.1.**).

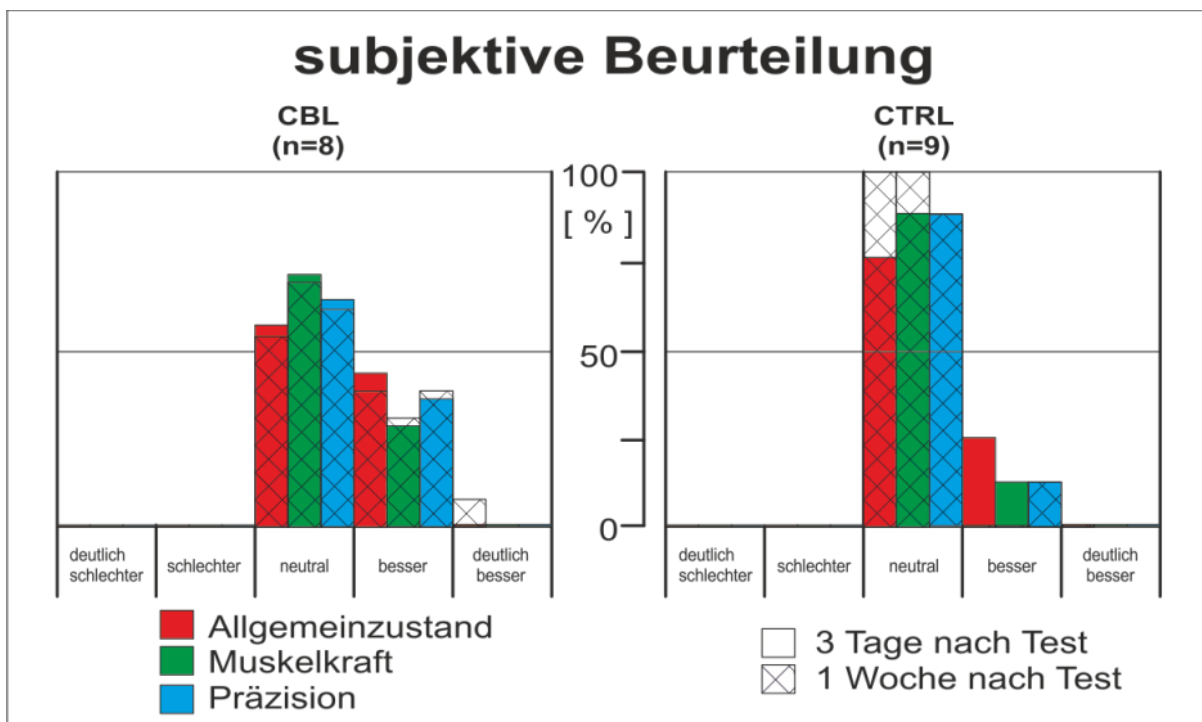


Abb. 4.1.: Die subjektive Selbstbewertung der körperlichen Leistungsfähigkeit nach Teilnahme an der in Kapitel 2.3. beschriebenen Testbatterie. Während in der CTRL Gruppe nur ein Proband eine kurzzeitige subjektive Besserung in allen erfragten Qualitäten angab, berichteten in der CBL Gruppe drei Patienten über eine Besserung, die auch nach einer Woche noch spürbar war.

Hier kommt z.B. das Galileo-Vibrationsgerät (Firma Novotec Medical GmbH Durlacher Str. 35, 75172 Pforzheim) zur Anwendung. Dieses Gerät arbeitet wie eine in der Standebene ausgerichtete Wippe mit einer Amplitude von bis zu 5 mm und einer Frequenz von 5-30 Hz. Der Grundgedanke hinter diesem Prinzip ist die Erzeugung einer Auf- und Abbewegung, die den menschlichen Gang simulieren soll. So berichteten IJ van Nes et al. (2004) zunächst über eine kurzfristige Besserung der posturalen Kontrolle und in einer zweiten Arbeit von 2006 auch über eine langfristige Besserung der posturalen Kontrolle bei unilateralen supratentoriellen Apoplex-Patienten durch Behandlung mit einer Frequenz von 30 Hz und Amplitude von 3 mm [10, 23].

Analog hierzu ließen sich auch positive therapeutische Effekte für die posturale Kontrolle und Mobilität bei multipler Sklerose durch O. Schuhfried et al. (2005) mit niedrigen Frequenzen (2.0-4.4 Hz) der WHB nachweisen [24].

M. Runge zeigte eine Steigerung der Muskelkraft und Koordination im „chair raising test“ durch die Galileotherapie (Frequenz 27 Hz, Amplitude 7-14 mm) bei geriatrischen Patienten [7].

Dass diese Steigerung der Muskelkraft und Koordination sich nicht nur auf die Beinmuskulatur beschränkt, sondern auch die Muskulatur des Körperstammes erreicht, zeigten V. Viereck und S. von der Heide [8]. In einer Studie behandelten sie 90 weibliche Patienten mit Stress-Harninkontinenz. Hier zeigte sich in der Kombinationsgruppe mit dem Galileo Gerät (Frequenz 30 Hz) eine deutliche Besserung der Harninkontinenz, vier Fünftel der Probanden wurden wieder kontinent. In der Kontrollgruppe mit dem herkömmlichen Beckenbodentraining waren es lediglich zwei Fünftel.

I. Rembitzki zeigte 2001 in einer Anwendungsuntersuchung zur neurologischen Rehabilitation, dass Patienten verschiedenster neurologischer Schädigungen gleichermaßen von einer propriozeptiven Trainingstherapie mit dem „Tiltgalileo“ (eine Kombination aus Kipptisch und Schwingungsplatte, gleichbleibende Frequenz von 30 Hz, gleichbleibende Amplitude von 5 mm, Therapiedauer von 6 Minuten) durch eine Verbesserung ihrer koordinatorischen Fähigkeiten profitieren. Hier zeigten sich bei allen 20 behandelten Patienten signifikante Leistungssteigerungen. Eine kontinuierliche Verbesserung erfolgte allerdings nur bei den Patienten, die zusätzlich ein krankengymnastisches Übungsprogramm auf neurophysiologischer Basis durchgeführt haben [6].

Es lassen sich allerdings nur wenige klinische Studien dazu finden, welche unterschiedliche Parameter bezüglich Frequenz und Amplitude für die Vibration gezielt miteinander verglichen haben: M. Cardinale und J. Lim überprüften die EMG-Antworten des musculus vastus lateralis von 16 professionellen Volleyballspielern bei unterschiedlichen Frequenzen von 30, 40 und 50 Hz [9]. Hierbei zeigten sich erhöhte Muskelaktivitäten gegenüber Messungen ohne Vibration. Unterschiedliche Amplituden oder Modulationen der Schwingung wurden nicht getestet.

4.3. Experimenteller Ansatz zur Rehabilitation cerebellär erkrankter Patienten

Seit 2007 wird am Physiologischen Institut der Ludwig-Maximilians-Universität München unter der Leitung F. P. Kolb und D. F. Kutz ein Projekt mit finanzieller Unterstützung der Else-Kröner-Fresenius Stiftung (Projekt-Nummer: P21/07 // A12/07) durchgeführt, welches eine detailliertere Datenerhebung für die Pathologie und Rehabilitation von Kleinhirnerkrankungen zum Ziel hat. Hierbei wurden gesunde Probanden (CTRL) und Patienten mit Erkrankungen des Kleinhirns (CBL) auf einer dynamischen Standplattform untersucht (Posturographie). Die Probanden wurden mit sinusförmigen Plattformschwingungen, deren Funktion in Bezug auf Frequenz und Amplitude moduliert wurden, stimuliert. Diese Stimulation bestand aus acht Zyklen. Nach jedem Zyklus mussten die Probanden zur Quantifizierung einer etwaigen Verbesserung schnelle oder präzise Schritte ausführen. Die Muskelaktivität der vier großen Muskelgruppen der Beine und die auf die Plattform einwirkenden Kräfte wurden hierbei registriert. Ziele dieser Studie sind unter anderen die Findung einer optimalen Stimulusfunktion bezüglich Frequenz und Amplitude und einer rein objektiven Datenauswertung zum Beispiel durch Abgleich der elektromyografisch erfassten Muskelantworten mit der Plattformbewegung. [12, 13, 14, 15, 16, 17]. In dieser Doktorarbeit richteten wir besonderes Augenmerk auf eine logarithmisch verzerrte Stimulusfunktion. Grund hierfür ist eine von F. P. Kolb und F. J. Rubia 1980 veröffentlichte Arbeit. Hier wurden die Vorderpfoten von den dezerebrierten Katzen passiv durch unterschiedliche Stimulusfunktionen bewegt und die Kletterfaserantworten der Purkinjezellen im Repräsentationsgebiet der Vorderpfote in der Kleinhirnrinde mit elektrophysiologischen Methoden abgeleitet.

Dabei zeigte sich, dass die Antworten deutlicher bei logarithmisch verzerrten Stimulusfunktionen ausfielen als bei Stimulusfunktionen mit konstanter Frequenz, beziehungsweise konstanter Amplitude. Die maximalen Kletterfaserantworten korrelierten hier ($r = 0.8$) mit den negativen Beschleunigungen einer logarithmisch verzerrten Sinusfunktion [18].

Die Überprüfung einer logarithmisch verzerrten und damit frequenzmodulierten Stimulusfunktion als Kernelement eines experimentellen Therapieansatzes für eine zerebelläre apparative Rehabilitationsmethode erschien daher vielversprechend.

4.4. Methodenkritik und Erörterung der Ergebnisse

Im Rahmen der Methodenkritik ist an dieser Stelle zu erwähnen, dass die in der Literaturrecherche propagierten Frequenzen in der Größenordnung um die 30 Hz mit der von uns verwendeten mechanischen Stimulationseinheit nicht realisierbar waren. Als Grund hierfür ist anzuführen, dass die verwendete Schwingungsplattform bei Frequenzen von mehr als 3,5 Hz so stark zu vibrieren begann, dass eine Beschädigung der Maschine zu befürchten war. Ohnehin scheinen Frequenzen von 30 Hz aus unserer Sicht zur Simulierung des menschlichen Ganges als zu hoch angesetzt, da die in der Literaturrecherche (Wikipedia) gefundene durchschnittliche Geschwindigkeit beim Gehen von 1,4 m/s und die durchschnittliche Schrittlänge von 0,74 m eine Frequenz von 1,89 Hz ergeben.

Des Weiteren wurde zwar im Rahmen des Projektes die Überprüfung der präzisen und schnellen Schrittfolge zur Quantifizierung der Messergebnisse analog zu den in den oben aufgeführten Arbeiten angewendeten physiologischen Leistungstests angewendet, allerdings wurde sie im Rahmen dieser Dissertation nicht betrachtet. Vielmehr war es ein weiteres Ziel der Arbeit, eine Methode zu finden, um objektive elektrophysiologische Werte wie zum Beispiel die elektromyografischen Muskelantworten standardisiert zu erfassen und mit dem Stimulus zu vergleichen.

Als letzter Kritikpunkt ist anzuführen, dass aufgrund des hohen zeitlichen Aufwandes von etwa drei Stunden für externe Patienten und Probanden die Experimentserien nicht beliebig wiederholt werden konnten. Während also Aussagen zum prozeduralen Lernen innerhalb einer Experimentserie mit gleichem Ausgangsniveau

im Sinne der Adaptation möglich sind, war eine Überprüfung, ob es im Rahmen wiederholter Experimentserien zu einer Steigerung des Ausgangsniveaus im Sinne eines Lernprozesses kommt, in diesem Rahmen nicht möglich.

Im Gegensatz zu den teilweise subjektiven oder von der körperlichen Leistung der Patienten abhängigen Bewertungskriterien der oben aufgeführten Arbeiten sind die im Rahmen unseres Projektes erarbeiteten Auswertungsmethoden der Elektromyogramme durch Kreuzkorrelation mit der Plattformbewegung objektiv. Der musculus gastrocnemius lieferte sowohl bei Probanden als auch bei Patienten in den Wasserfalldiagrammen sowohl deutlich sichtbare als auch reproduzierbare -mit der Kreuzkorrelation sicher verwertbare- Muskelantworten. Eine signifikante Seitendifferenz zwischen linkem und rechtem Bein ließ sich für den musculus gastrocnemius nur beim vierten Amplitudenscheitel der CTRL Gruppe feststellen. Also lassen sich die Unterschiede zwischen den beiden Probandengruppen und die Unterschiede der Muskelantworten zwischen den einzelnen Amplitudenscheiteln mit den Messwerten des musculus gastrocnemius klar und sicher beurteilen. Der distale musculus tibialis anterior ließ sich zwar ebenfalls in der Kreuzkorrelation mit signifikanten Ergebnissen auswerten, lieferte aber vor allem in der CTRL Gruppe nicht bei allen Probanden verwertbare Antworten in den Wasserfalldiagrammen. Dies liegt möglicherweise in der Tatsache begründet, dass dieser Muskel -im Gegensatz zum musculus gastrocnemius als klassischem Haltemuskel- im gesunden Probandenkollektiv seltener als Kompensationsmechanismus zum Einsatz kommen muss als bei den Patienten der CBL Gruppe. Des Weiteren bestand bei diesem Muskel bei jeweils zwei Amplitudenscheiteln in beiden Gruppen eine signifikante Seitendifferenz. Beide Punkte vermindern somit den Wert dieses Muskels für die Beurteilung des Gesamtergebnisses.

Die Muskeln musculus biceps femoris und der musculus quadriceps femoris wurden -wahrscheinlich wegen ihrer proximalen Lage- in nahezu allen Einzeldurchläufen beider Gruppen nicht ausreichend durch die Plattformbewegung stimuliert.

Die Ergebnisse bestätigen die in den Histogrammen und Punktwolken gefundenen Unterschiede der Zeitverschiebungen in den Amplitudenscheiteln zwei, drei und vier mit vorausseilenden Antworten der CTRL Gruppe gegenüber den verspäteten Antworten der CBL Gruppe als hochsignifikant (siehe **Abb. 3.8. und Abb. 3.9.**). Die

subjektiv offensichtliche Benachteiligung eines kleinhirngeschädigten Patienten gegenüber einem gesunden Probanden ist somit objektivierbar und quantifizierbar. Diese Methode könnte also einen Beitrag bei der Bestimmung des Schweregrades einer Kleinhirnschädigung im Vergleich gegen ein Normkollektiv ohne Zuhilfenahme subjektiver Skalen liefern.

Ebenfalls signifikant ist die Änderung der Muskelantworten bei Modulation der Frequenz der Stimulusfunktion. In der CTRL Gruppe kam es beim ersten Frequenzanstieg vom ersten zum zweiten Amplitudenscheitel zu einer Zeitverschiebung der Muskelantworten des m. gastrocnemius in den lead Bereich, welche in der CBL Gruppe kaum erfolgte. Bei dem folgenden, dritten Frequenzanstieg von 2,1 auf 3,5 Hz reagierten allerdings beide Gruppen ähnlich mit einem hochsignifikanten Abfall der Zeitverschiebung. Mit den folgenden Frequenzänderungen kehrten die Zeitverschiebungen in beiden Gruppen wieder auf den Ausgangswert zurück (siehe **Abb. 3.8.**). Ein ähnliches Bild mit deutlichen Änderungen der Muskelantworten durch Frequenzmodulation zeigte auch der musculus tibialis anterior (siehe **Abb. 3.9.**), dessen Bewertung aber aus den zuvor aufgeführten Gründen zurückhaltend gesehen werden muss.

Es erfolgte also eine deutliche Änderung der Muskelantwortzeiten durch die Frequenzmodulation von 0,6 HZ über 2,1 Hz auf 3,5 Hz und wieder zurück. Dieser Frequenzbereich scheint also einen deutlichen Einfluss auf die Feineinstellung der Beziehung zwischen zerebellärem input und output zu haben und steht im Gegensatz zu den in anderen Arbeiten benutzten Frequenzen, die meist im zweistelligen Hertzbereich lagen und ohne Frequenzmodulation angewendet wurden. Aus unserer Sicht erscheint es lohnend, diese Erkenntnisse in einer klinikbezogenen Studie zur apparativen Rehabilitation zerebellär erkrankter Patienten anzuwenden.

Während sich bei beiden Gruppen in den Wasserfalldiagrammen der Einzeldurchläufe (**Abb.: 3.5.**) optisch eine Adaptation auf die wiederholten Stimuli mit Muskelantworten in den lead Bereich erahnen lässt, ist diese statistisch mittels t-Test nicht zu belegen. Die von den Patienten unserer CBL Gruppe angegebenen subjektiven Leistungssteigerungen lassen sich somit nicht objektiv belegen.

5. Zusammenfassung

Die Ziele dieser Dissertation waren (1) die Überprüfung einer logarithmisch verzerrten Sinusfunktion als effektiver Stimulus im Rahmen eines experimentellen Ansatzes für die neurologische apparative Rehabilitation von zerebellär erkrankten Patienten, (2) die Findung einer rein objektiven und sicher reproduzierbaren Auswertungsmethode der gesammelten Daten, sowie (3) der Vergleich der gemessenen Muskelantworten zwischen einer zerebellär erkrankten Patientengruppe (CBL) und einem gesunden Probandenkollektiv (CTRL).

Das Probandenkollektiv bestand aus zwölf zerebellär erkrankten Patienten, denen eine altersangepasste Kontrollgruppe aus zwölf gesunden Probanden gegenüberstand. Beide Gruppen absolvierten eine Testbatterie auf einer mit oben genannter Stimulusfunktion bewegten dynamischen Standplattform, bei der die Muskelantworten der Hauptmuskelgruppen des Beines elektromyografisch auf beiden Seiten aufgezeichnet wurden.

Hierbei zeigten sich bei beiden Gruppen signifikante Änderungen in der Zeitverschiebung der Muskelantworten zu den durch die Frequenzmodulation unterschiedlich auftretenden Amplitudenscheiteln der Bewegung der dynamischen Standplattform.

In der Kreuzkorrelationstechnik nach Kendall zwischen den Zeitfenstern der Plattformposition und der EMGs der Muskelantworten fand sich eine objektive und reproduzierbare Auswertungsmethode.

Besonders der musculus gastrocnemius (GA) eignete sich für die vergleichende Datenauswertung, da dieser Muskel in beiden Gruppen mit gut sichtbaren Elektromyogrammen zur Positionsstabilisierung eingesetzt wird.

Mit diesen Methoden ließ sich der –bei subjektiver klinischer Betrachtung offensichtliche- motorische Vorsprung der CTRL-Gruppe gegenüber der CBL-Gruppe objektiv belegen und signifikant messen.

Aus der Sicht des Autors erscheint die logarithmisch verzerrte Stimulusfunktion mit einer Frequenzmodulation von 0 Hertz bis 4 Hertz ein vielversprechendes Werkzeug für den Einsatz in einer klinischen neurologischen Rehabilitationsstudie.

6. Summary

The aims of this dissertation were (1) the testing of a logarithmic distorted sinus function as an effective stimulus for the experimental approach to neurologic apporative rehabilitation of cerebellar patients, (2) the identification of an objective and reproducible data-processing method and (3) the comparison of the muscle response times between a cerebellar impaired patient group (CBL) and a healthy control group (CTRL).

The collective consisted of twelve cerebellar impaired patients, who were compared with twelve age-matched healthy subjects. Both groups were tested in a battery consisting of a dynamic stand-platform to which the above mentioned stimulus function was applied. Electromyograms of the muscle responses for the main muscle groups of the leg were recorded on both sides.

Both Groups showed significant changes in the time shifts of their muscle responses due to the differently occurring amplitude peaks based on the frequency modulated stimulus function.

Kendall's cross correlation technique between the time windows of the platform position and the EMG peaks of the muscle responses was an objective and reproducible data-processing method.

Especially the musculus gastrocnemius (GA) which is used for postural stabilization with easy recognizable EMG-Peaks in both groups is most suitable for the data comparison.

With these methods the -to clinical inspection obvious- motoric advantage of the CTRL group versus the CBL group could be objectively proven and significantly measured.

The logarithmic distorted stimulus function with a frequency modulation ranging from 0 hertz to 4 hertz seems to be a promising tool for the use in a clinical neurologic rehabilitation study.

7. Literaturverzeichnis

- [1] Schmitz-Hubsch, T; et al. (May 2006) "Reliability and validity of the International Cooperative Ataxia Rating Scale: a study in 156 spinocerebellar ataxia patients", *Movement Disorders* **21** (5): 699–704
- [2] Storey, E; Tuck, K., Hester, R., Hughes, A., and Churchyard, A. (Feb 2004) "Inter-rater reliability of the International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS)", *Movement Disorders* **19** (2): 190–192
- [3] Subramony, SH. (Mar 2007) "SARA - a new clinical scale for the assessment and rating of ataxia", *Nature Clinical Practice Neurology* **3** (3): 136–137
- [4] Clark, M. M. (1957) "Left-Handedness: Laterality characteristics and their educational implications", *University of London Press* **ISBN-13**: 978-0340088760
- [5] Friedlander, W. J. (1971) "Some aspects of eyedness", *Cortex* **7**: 357-371
- [6] Rembitzki, I. (Feb 2001) "Neurologische Patienten profitieren von der propriozeptiven Trainingstherapie am Tiltgalileo",
<http://www.galileoovertrieb.com/app/download/9286123221/37.pdf?t=1394210637>
- [7] Runge, M. (Sep 2000) "Balance training and exercise in geriatric patients", *Journal of musculoskeletal and neuronal interactions* **1** (1): 61-65
- [8] von der Heide, S., Emons, G., Hilgers, R., Viereck, V. (2003) "Effect on muscles of mechanical vibrations produced by the galileo 2000 in combination with physical therapy in treating female stress urinary incontinence",
<http://www.galileo-training.com/uk-english/literature-download.html?f=349.pdf>
- [9] Cardinale, M., Lim, J. (Aug 2003) "Electromyography activity of vastus lateralis muscle during whole-body vibrations of different frequencies", *Journal of Strength and Conditioning Research* **17** (3): 621-624

- [10] van Nes, I.J., Geurts, A.C., Hendricks, H.T., Duysens, J. (Nov 2004) "Short-term effects of whole-bodyvibration on postural control in unilateral chronic stroke patients: preliminary evidence", *American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation* **83** (11): 867-873
- [11] Timmann, D., Maschke, M., Kolb, F. P. (2004) "Motorische und kognitive Störungen bei zerebellären Erkrankungen", *Aktuelle Neurologie* **31**: 170-179
- [12] Adam, R., Heyer, I., Baldinotti, I., Timmann, D., Kolb, F.P., Kutz, D.F. (2011) "Biomechanical effects of whole body stimulation in patients presenting with cerebellum based postural ataxia", *Acta Physiologica 2011* **Volume 201**, Supplement 682 :P158
- [13] Herzog, C., Timmann, D., Kutz, D.F., Kolb, F.P. (2013) "Muscle activity recording during rehabilitation treatment of patients presenting with cerebellum based postural ataxia", *Acta Physiologica 2013* **Volume 207**, Supplement 694 :P204
- [14] Kolb, F.P., Heyer, I., Adam, R., Timmann, D., Kutz, D.F. (2011) "An attempt for rehabilitation treatment of cerebellar patients presenting with postural ataxia; an electrophysiological and biomechanical approach", *Acta Physiologica 2011* **Volume 201**, Supplement 682 :S57
- [15] Baldinotti, I., Timmann, D., Kolb, F.P., Kutz, D.F. (2010) "Jerk analysis of active body-weight-transfer", *Gait & Posture* **32** (4): 667-672
- [16] Kolb, F.P., Königer, T., Adam, R., Timmann, D., Kutz, D.F. (2010) "Rehabilitationsprogramm für Patienten mit cerebellär-bedingter posturaler Ataxie", 5. Arbeitstagung "Motodiagnostik - Mototherapie", Vortrag, Jena, 2010
- [17] Adam, R., Baldinotti, I., Koeninger, T., Meindl, T., Kutz, D.F., Timmann, D., Kolb, F.P. (2010), "Rehabilitation treatment of patients presenting with cerebellum based postural ataxia: II. Biomechanics", *Acta Physiologica 2010* **Volume 198**, Supplement 677 :P-MON-107

[18] Kolb, F.P., Rubia, F.J. (1977) "Information about peripheral events conveyed to the cerebellum via the climbing fiber system in the decerebrate cat", *Experimental Brain Research* **38** (4): 363-373

[19] Timmann, D. (2003) "Das Kleinhirn ganz groß", <https://www.uni-due.de/~bys007/ressourcen/grafiken/PDF's/22/22-timmann.pdf>

[20] Allen, G.I., Tsukahara, N. (Oct 1974) "Cerebrocerebellar Communication Systems", *Physiological Reviews* **54** (4): 957-1006

[21] Ito, M., Sakurai, M., Tongroach, P. (1982) "climbing fibre induced depression of both mossy fibre responsiveness and glutamate sensitivity of cerebellar purkinje cells", *Journal of Physiology* **324**: 113-134

[22] Ito, M. (1984) "The cerebellum and neural control", *Raven Press* **ISBN-13**: 978-0890041062

[23] van Nes, I.J., Latour, H., Schils, F., Meijer, R., van Kuijk, A., Geurts, A.C. (Sep 2006) "Long-term effects of 6-week whole-body vibration on balance recovery and activities of daily living in the postacute phase of stroke: a randomized, controlled trial", *Stroke* **37** (9): 2331-2335

[24] Schuhfried, O., Mittermaier, C., Jovanovic, T., Pieber, K., Paternostro-Sluga, T. (Dec 2005) "Effects of whole-body vibration in patients with multiple sclerosis: a pilot study", *Clinical Rehabilitation* **19** (8): 834-884

[25] Ilg, W., Bastian, A.J., Boesch, S., Burciu, R.G., Celnik, P., Claaßen, J., Feil, K., Kalla, R., Miyai, I., Nachbauer, W., Schöls, L., Strupp, M., Synofzik, M., Teufel, J., Timmann, D. (Apr 2014) "Consensus paper: management of degenerative cerebellar disorders", *Cerebellum* **13** (2): 248-268

[26] Strupp, M., Kalla, R., Dichgans, M., Freilinger, T., Glasauer, S., Brandt, T. (May 2004) "Treatment of episodic ataxia type 2 with the potassium channel blocker 4-aminopyridine", *Neurology* **11;62** (9): 1623-1625

[27] Zuchowski, M.L., Timmann, D., Gerwig, M. (Apr 2014) "Acquisition of Conditioned Eyeblink Responses is Modulated by Cerebellar tDCS", *Brain Stimulation* **7** (4): 525-531

Danksagung

An erster Stelle möchte ich hier Herrn Professor Florian Kolb für seine schier unerschöpfliche Geduld danken. Stets fand er Zeit für anregende Diskussionen und Lösungen für mir unlösbar scheinende Probleme.

Das Gleiche gilt für Herrn Priv. Doz. Dr. Dieter Kutz, der dann auch noch die Probleme gelöst hat, die nicht nur mir unlösbar erschienen.

Ich danke besonders herzlich den Probanden und Patienten, die nicht unbeträchtliche Mengen an Zeit investiert und im letzterem Fall auch Mühsal auf sich genommen haben um diese Studie möglich zu machen.

Des Weiteren möchte ich Frau Professorin Dr. med. Dagmar Timmann-Braun für die Betreuung der Patienten, die an dieser Studie teilgenommen haben und all den Hilfskräften, die hinter den Kulissen für einen (meist) reibungslosen Ablauf gesorgt haben, danken.

Ich danke Frau Professorin Dr. Magdalena Götz, dem Vorstand des Physiologischen Instituts der Ludwig-Maximilians-Universität München für die Möglichkeit der Durchführung dieser Dissertation am Physiologischen Institut.

Und zu guter Letzt: Ich möchte mich bei meiner geliebten Frau für ihre Unterstützung (jederzeit) und Ablenkung (wenn der Kopf wieder mal geraucht hat) bedanken. Außerdem muß ich mich dringend bei meiner Mutter für ihre Geduld bedanken. (Sie hatte -natürlich völlig zu Recht!- schon ein paar Jahre früher auf einen Dokortitel für den Sohnmann gehofft.)